



浜松医科大学小児科学雑誌 5巻1号 [全体]

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000348

HAMAMATSU JOURNAL OF PEDIATRICS

15th MARCH 2025 VOLUME 5 NUMBER 1

浜松医科大学小児科学雑誌

浜松医科大学小児科学雑誌 2025 年 第 5 巻 第 1 号

目次

巻頭言.....	
宮入 烈.....	2
総説.....	
糖原病のアンメットニーズと診断・治療法の進歩	
福田冬季子.....	3
原著総説.....	
食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) の診断と予後	
早野 聡, 他	12
症例報告.....	
出生後の早期診断と迅速な肝移植待機リスト登録により生後 4 か月で脳死肝移植に至ったオルニチン ントランスカルバミラーゼ欠損の一例.....	
山田 高史, 他	19
バロキサビル (ゾフルーザ®) の即時型アレルギーの 1 例.....	
中川 瑞, 他	25
全般性発達遅滞, 特徴的顔貌, 心室中隔欠損症を呈した 9p トリソミーの 1 例.....	
林 泰壽, 他	30
鉗子による分娩時角膜損傷.....	
大石 彰, 他	37
トスフロキサシンによる即時型アレルギー反応を呈し, 他のキノロン系外用抗菌薬への交差反応性を 示さなかった小児例.....	
幸田 昌樹, 他	43
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 血清型 15B/C による原発性腹膜炎をきたしたネフローゼ症候群例.....	
河西 彩葉, 他	47
妊娠中無治療であった梅毒合併妊婦から出生した先天梅毒の早産児例: 急性期合併症と長期神経発 達予後の検討.....	
浅井 佑哉, 他	52
投稿方法・投稿規程.....	60
編集後記・発行者	66

浜松医科大学小児科学雑誌の第 5 巻発刊によせて

年末年始はインフルエンザが大流行し、外来や病棟は患者であふれ返る状況となりました。2024/2025 シーズンはインフルエンザ A/H1N1pdm09 を中心とした流行であり、呼吸不全や脳症を含む重症例が多いとの報告が各地から寄せられています。

こうした情報は、最前線で働く医療者の口コミを通じて広がることが多いものですが、それを科学的に分析し、症例報告（症例集積報告）として記録することは、臨床医に与えられた特権です。有名な事例としては、AIDS 患者におけるニューモシスチス（カリニ）肺炎、ピロリ菌と胃潰瘍、サリドマイドの催奇形性、ジカウイルスによる小頭症などが挙げられます¹⁾⁴⁾。これらは新たな医学分野を切り拓く契機となりました。

症例報告には、臨床研究では拾いきれない微妙なニュアンスが含まれます。多くの症例報告が歴史に名を刻むわけではありませんが、臨床経過や背景を無視して要約されてしまうと、真相が見えなくなることがあります。だからこそ、臨床医が首肯できる精細な記載は極めて重要です。

今回も多くのご投稿をいただき、依頼総説 1 編、原著総説 1 編、症例報告 7 編の計 9 編の論文を掲載することができました。これらの報告には、今後の医療に繋がる第一歩が記されていると確信しています。

論文の質を保つためには、経験豊富な先生方の献身的な協力が不可欠です。査読を担当いただいた先生方、特に編集委員長・飯嶋重雄先生の多大なご貢献に、心より感謝申し上げます。

浜松医科大学小児科学講座

宮入 烈

参考文献

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1996; 45: 729-733.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1: 1311-1315.
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; 2: 1358.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. N Engl J Med. 2016; 374: 951-958.

総説

糖原病のアンメットニーズと診断・治療法の進歩

Glycogen Storage Diseases : Unmet Need and Advances in Diagnosis and Treatment

浜松医科大学医学部医学科 浜松成育医療学講座
福田冬季子

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Tokiko FUKUDA

〈概要〉

糖原病は、グリコーゲン合成・分解、解糖経路の酵素欠損や輸送体異常により引き起こされる疾患群である。糖原病 I, VI, IX 型などに出現する低血糖や肝腫大や、少量頻回食やコーンスターチ療法などの食事療法はよく知られているが、糖原病には 15 疾患以上が存在するため、疾患により、また同一疾患であっても亜型や重症度により、症状（肝腫大、肝硬変、低血糖、筋力低下、心筋症、腎障害など）や治療法は様々である。糖原病 VI, IX 型は予後良好な症例が多いが、多くの糖原病では長期合併症が出現し、外科手術が必要な例も少なくない。本稿では、糖原病の多発性肝腺腫など長期合併症に対する多くの診療科による管理、糖原病 Ib 型の好中球機能障害に対するナトリウム/グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬の新たな推奨、Pompe 病の酵素補充療法後の新しい表現型、糖原病 III 型に対する高蛋白食やケトン食療法の有効性など、糖原病における進歩とアンメットニーズについて概説する。

キーワード: 糖原病, 多発性肝腺腫, SGLT2阻害薬, Pompe病, 酵素補充療法

〈緒言〉

糖原病は、グリコーゲン合成・分解、解糖の経路の酵素欠損や輸送体異常による 15 以上の疾患を含む疾患群である。いずれも希少疾患であるが、糖原病の代表的疾患である糖原病 I 型は、空腹時低血糖やグリコーゲン蓄積により肝腫大などの臓器腫大を引き起こすことはよく知られている。

糖原病の多くの疾患では、糖原病 I 型と同様に組織にグリコーゲンが蓄積するが、グリコーゲン合成が障害されるグリコーゲン合成酵素欠損症（糖原病 0 型）では、組織のグリコーゲンが枯渇するため臓器腫大はきたさない。蓄積するグリコーゲンの構造は、糖原病 III 型と IV 型では通常のグリコーゲンと異なり、III 型ではグリコーゲンホスホリラーゼがグリコーゲン鎖の分岐から 4 つのグルコシル基を残して α 1,4 結合を切断した側鎖の短いホスホリラ

ーゼ限界デキストリン (PLD) が蓄積し、IV 型では分岐が少なく、直鎖の長い組織障害性のグリコーゲン（ポリグルコサン）が蓄積する。糖原病の欠損酵素の多くは細胞質に存在するが、I 型糖原病の欠損酵素、グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) は小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) に存在し、Pompe 病 (II 型糖原病) の欠損酵素、酸性アルファグルコシダーゼはライソゾーム内のグリコーゲンを分解する酵素であり、Pompe 病は糖原病で唯一のライソゾーム病である。

糖原病の主な罹患臓器はグリコーゲンの代謝がさかんに行われる肝、骨格筋、心筋である。糖原病は肝型と筋型に大別され、肝が罹患する肝型糖原病の I, III (肝筋型を含む), VI, IX 型 (肝筋型を含み筋型の IXd 型を除く) ではグリコーゲン蓄積による肝腫大とグリコーゲン分解障害 (I 型では糖新生も障害される) による低血糖が生じる。肝腫大と低血糖は糖原病の hall mark であると認識されることが多いが、糖原病の疾患により、また同一疾患であってもサブタイプや重症度により、罹患臓器や症状（肝腫大、低血糖、筋力低下、心筋症、腎障害など）は様々である。筋型糖原病の代表的疾患である糖原

2025 年 1 月 4 日 受付, 2025 年 1 月 4 日 受理
Corresponding Author: 福田 冬季子
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: toki-fkd@hama-med.ac.jp

表 1 糖原病 I 型, II 型, III 型, IV 型, PGM1-CDG の欠損酵素と疾患遺伝子

疾患名		欠損酵素		遺伝子	遺伝
糖原病I型 (von Gierke病)	Ia	グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase)		<i>G6PC1</i>	AR
	Ib	グルコース-6-リン酸トランスポーター (G6PT)		<i>SLC37A4</i>	AR
糖原病II型(Pompe病)		酸性αグルコシダーゼ(GAA)		<i>GAA</i>	AR
糖原病III型	IIIa	グリコーゲン 脱分枝酵素 (GDE)	肝筋型(グルカントラン スフェラーゼ+トランス フェラーゼ欠損)	<i>AGL</i>	AR
	IIIb		肝型(グルカントラン スフェラーゼ+トランス フェラーゼ欠損)		
	IIIc		肝筋型(トランスフェ ラーゼ単独欠損)		
糖原病IV型 (Andersen病)		グリコーゲン分枝酵素(GBE)		<i>GBE1</i>	AR
PGM1-CDG		ホスホグルコムターゼ1		<i>PGM1</i>	AR

AR; 常染色体潜性, CDG; 先天性グリコシル化異常症.

病 V 型 (McArdle 病 ; 筋ホスホリラーゼ欠損症) では, 骨格筋の解糖系の障害により ATP 産生が障害され, 典型的には重量挙げなどの無酸素運動時に運動時筋痛が生じる.

糖原病の治療法については, 糖原病 I 型, VI 型, IX 型に対する少量頻回の食事療法¹⁾は広く認知されているが, 糖原病の疾患により治療法は異なる. 糖原病 III 型では PLD 蓄積のために進行するミオパチーや心筋症に対し, 高タンパク食やケトン食に有効性が報告されている. 糖原病 IV 型では食事療法の有効性に対するコンセンサスは不十分で, 肝硬変が進行する症例に対し肝移植が行われる. Pompe 病 (糖原病 II 型) では第 2 世代の酵素補充療法 (enzyme replacement therapy : ERT) が行われる.

糖原病 VI, IX 型 (PHKG2 異常 ; IXc 型を除く) では予後良好な症例が多いが, 多くの糖原病では長期合併症が出現する. 糖原病 I 型では数やサイズが増多・増大する多発性肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma : HCA) が出現し, 一部は肝細胞がん (hepatocellular carcinoma : HCC) となるため, 外科治療が行われる. 糖原病 Ib 型では好中球機能障害が出現し, 好中球機能障害に起因する炎症性腸疾患の合併率が高いが, 近年, ナトリウム/グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬の有効性が示され, 新たな推奨が示されるようになった. Pompe 病 (糖原病 II 型) では, ERT 後に生存期間の延長などにより, 自然歴では明らかではなかった中枢神経症状などの新たな表現型が確立され, 新たなアンメットニーズが生じている.

本稿では, 糖原病の進歩と課題についてレビューを行う.

1. 糖原病 I 型

1.1. 糖原病 I 型の疾患概念 (表 1)

糖原病 I 型は, グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) 機構 (ER でグルコース-6-リン酸 (G6P) を脱リン酸化し, 生成されたグルコースを ER 外へ輸送する機構) の障害である. Ia 型 (G6Pase 損症 : 疾患遺伝子 *G6PC1*) と, Ib 型 (G6P を ER 内に取り込み, 無機リンを細胞質内に輸送する酵素 グルコース-6-リン酸トランスポーター (G6PT) 欠損症 : *SCL37A4*) がある.

糖原病 I 型ではグリコーゲン分解に加えグルコース新生も障害されるため, 肝型糖原病の中で最も著しい低血糖が食後 3-4 時間で出現する. 肝, 腎, 腸管にグリコーゲンが多量に蓄積することに加え, 分解されない基質である G6P が上昇することにより高脂血症をきたし, 臓器に脂肪も蓄積し, 脂肪肝などをきたす). 低血糖時の乳酸アシドーシス, 高尿酸血症, 成長障害, 鼻出血などが生じる. Ib 型では上述の Ia 型と Ib 型に共通する症状や所見に加え, 好中球機能障害, 好中球減少症, 易感染性, 炎症性腸疾患を伴う.

1.2. 糖原病 I 型のアンメットニーズ (表 2)

糖原病 I 型では, 生涯食事療法 (少量頻回食やコーンスターチ療法とショ糖, 果糖, 乳糖, ガラクトースの摂取制限) が必要である. 長期合併症として臓器障害 (肝腫瘍, 腎機能障害など) が出現し, 重大なアンメットニーズである.

HCA が 10 歳頃から出現する. Rake らは, 25 歳以上の糖原病 I 型の 70-80% に HCA が出現し, その 50% では HCA の数とサイズは増加・増大し, 多発

表 2 糖原病のアンメットニース

糖原病I型	・ 肝疾患の進行（肝細胞腺腫、肝細胞がん） ・ 腎障害（タンパク尿、高尿酸尿、高尿酸血症、腎結石、尿細管性アシドーシス） ・ 肺高血圧症、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞 ・ 好中球機能障害、好中球減少症、炎症性腸疾患（Ib型）
糖原病II型	酵素補充療法導入後のアンメットニース ・ 中枢神経：白質病変、認知機能障害 ・末梢神経：（小径線維ニューロパチー） ・ 不整脈・難聴・血管障害（動脈瘤、ラクナ梗塞）
糖原病III型	・ 肝疾患の進行（肝線維症、肝硬変、肝細胞腺腫） ・ 進行性ミオパチー・ニューロパチー ・ 骨粗鬆症・多嚢胞性卵胞
糖原病IV型	・ 肝型：進行性筋緊張低下、進行性肝障害、肝硬変、低アルブミン血症、肝不全 ・ 先天性神経筋型：筋緊張低下、呼吸障害、拡張型心筋症、早期死亡 ・ 小児神経筋型：ミオパチー、拡張型心筋症

性 HCA となり、HCC は 10–24%に出現すると報告した²⁾。本邦の 12 歳以上の糖原病 Ia 型では HCA の出現率は 65%であった³⁾。限局性脂肪化巣、限局性結節性過形成も認められる。血中トリグリセリド高値と HCA 形成の関連が示されるが、代謝コントロールのみでは HCA の形成を阻止できない可能性が示唆されている。

腎機能障害（近位・遠位尿細管障害、糸球体障害）が 15 歳頃から出現する。腎尿細管アシドーシス、高尿酸尿、腎結石、血尿、蛋白尿、高血圧などをきたし、糸球体過剰濾過から慢性腎不全に進行する。巣状分節性糸球体硬化症や間質線維化の病理所見を認める。血糖コントロールが不良の症例では慢性腎障害を合併しやすいとされている。

骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、肺高血圧症が出現することがあり、アンメットニースとなっている。

糖原病 Ib 型では、好中球機能障害、好中球減少症もアンメットニースである。ガンマグロブリン静脈内反復投与が行われてきた。好中球機能障害によると考えられている炎症性腸疾患が糖原病 Ib 型の 77%に出現したと報告されている⁴⁾。

1.3. 糖原病 I 型の HCA の発生機序

糖原病 I 型の肝細胞では、糖新生、グリコーゲン分解、脂質代謝異常のため、オートファジーやアポトーシスの障害が引き起こされると報告されている。糖原病 I 型の HCA は、炎症性腺腫であることが明らかにされている。カテニン活性は様々であるが、カテニン活性が高く CTNNB1 の exon3 に変異がある場合、悪性化の頻度が高く、カテニン活性が低く exon 7/8 の変異がある場合、悪性化の可能性は低いと報告されている⁵⁾。

1.4. 糖原病 I 型の長期合併症に対する治療（表 3）

糖原病 I 型では、長期合併症として HCA, HCC, 腎機能障害などの臓器合併症が高頻度に出現するため、外科を含む多くの診療科で治療を受ける必要が生じる。長期合併症の治療の詳細についてはガイドライン¹⁾を参照されたい。

糖原病 I 型の HCA に対する治療は、5 cm 以上や出血を伴う腺腫は切除することが推奨される。エタノール注入、経皮的ラジオ波焼灼療法、部分肝切除などが選択される⁶⁾。悪性化の指標として、腫瘍組織の CTNNB1 遺伝子の解析などが用いられ、HCA が急激に増大する場合には悪性化が疑われる。悪性化が疑われる場合や、HCA の数や大きさにより肝移植が考慮される。

腎機能障害に対する治療は、糸球体過剰濾過（GFR 140 ml/min/1.73 m² 以上）や尿中アルブミン/クレアチニン比高値（>30 µg/mg・Cre）、蛋白尿（>0.2 mg/mg・Cre）に対し、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬 やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤（ARB）を投与する。進行した慢性腎不全に対し、腎代替療法（透析・腎移植）を行う。

1.5. 糖原病 Ib 型の好中球機能障害・好中球減少症の病態と SGLT2 阻害薬の作用機序

血中に存在する非分解性のグルコースのアナログである 1,5-anhydroglucitol（1,5-アンヒドログルシトール；1,5AG）は、好中球内でヘキソキナーゼや 5'-2 リン酸依存性グルコキナーゼによりリン酸化され 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate（1,5-アンヒドログルシトール 6-リン酸；1,5-AG6P）となる。1,5-AG6P の蓄積を防ぐために、1,5AG6P は G6PT によって ER に輸送され、グルコース-6-ホスファターゼ

表 3 糖原病 I 型の多臓器障害と診療科

症状	診療科
低血糖、包括的代謝コントロール 栄養療法・薬物療法	小児科、成人代謝科
肝細胞腺腫・肝細胞がん	肝臓内科、肝臓外科、移植外科
腎障害	腎臓内科、泌尿器科
肺高血圧症	循環器科
好中球機能障害 (Ib 型) 好中球減少症減少 (Ib 型)	血液内科、免疫内科 小児科、成人代謝科
炎症性腸疾患 (Ib 型)	消化器内科、免疫内科
甲状腺自己免疫疾患 (Ib 型)	内分泌科、免疫科
骨粗鬆症	整形外科
多嚢胞性卵巣	婦人科
合併症妊娠	産科
麻酔・周術期管理	麻酔科
栄養指導	栄養士

3 (G6PC3) によって 1,5AG に脱リン酸化される。糖原病 Ib 型では G6PT が障害されるため、顆粒球に 1,5-AG6P が蓄積することにより、ヘキソキナーゼの本来の活性であるグルコースのリン酸化が抑制されるため、好中球内の G6P が枯渇し、好中球内の解糖系などの代謝を阻害、好中球機能障害が生じることが報告された。

糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬は、腎のグルコース再吸収を阻害し、グルコースの尿中排泄を増加する。糖原病 Ib 型では、SGLT2 阻害薬によるグルコース尿中排泄増加により腎の 1,5AG 再吸収が低下し、血中 1,5AG 濃度、好中球 1,5AG6P が低下する。好中球でのヘキソキナーゼ活性阻害が改善し、G6P の生成と解糖などの代謝が改善し、好中球機能が回復することが明らかにされた⁷⁾。

1.6. 糖原病 Ib 型の好中球機能障害・好中球減少症に対する SGLT2 阻害薬の有効性と推奨

糖原病 Ib 型の好中球機能障害・好中球減少症による感染症重篤化予防と炎症性腸疾患の治療・予防のため、G-CSF 投与が行われているが、糖原病 Ib 型の好中球減少、炎症性腸疾患に対する SGLT2 阻害薬の有効性が報告されるようになった。

エンパグリフロジンの糖原病 Ib 型の好中球機能障害・好中球減少症に対する効果と安全性に関する国際的な後方視的調査研究⁸⁾ では、24 か国 112 症例（治療開始年齢 中央値 10.5 歳 (0–38 歳)）のデータが解析され、好中球機能障害に関連する好中球減少、反復感染症、口腔や泌尿生殖器の粘膜感染、炎症性腸疾患に対し良好な効果を示した。好中球減少は治療前重症 29%、中等症 41%、軽症 13%、なし 17%に対し、治療後重症 10%、中等症 22%、軽症

15%、なし 53%と改善し、反復感染症出現の割合は治療前 54%、治療後 8%と改善、G-CSF 投与症例は治療前 84%、治療後に 55%の症例で中止、17%で減量した。炎症性腸疾患は治療前 重症 10%、中等症 27%、軽症 23%、なし 40%に対し、治療後には重症例はおらず、中等症 5%、軽症 17%、なし 77%に改善した。有害事象は低血糖が最も多かった (18%)。

糖原病 Ib 型乳児 21 例（開始時年齢中央値 8 か月、投与量中央値 0.3 mg/kg/日）に対するエンパグリフロジンの国際的な後方視的研究⁹⁾ では、エンパグリフロジン投与前に好中球機能不全の症候を有した 12 例中 6 例で症状が消失、G-CSF 投与されていた 10 例中 4 例で投与中止、4 例で減量し、4 例で治療導入時に血糖コントロールが悪化したと報告されている。

エンパグリフロジンの報告が多いが、他の SGLT2 阻害薬投与の報告も見られている。

国際的ワークショップにより「10 歳以上の好中球機能障害／好中球減少症に関連する臨床症状または検査所見を示す全ての糖原病 Ib 患者に、エンパグリフロジン 0.3–0.4 mg/kg/日 1 日 1 回（朝）を開始する」推奨が提唱された¹⁰⁾。治療は外来で開始可能。投与量の体重や治療反応性による変更、脱水や長時間の手術でのエンパグリフロジンの一時中止、エンパグリフロジン治療後 G-CSF 中止を試みが推奨されている¹⁰⁾。

本邦でも SGLT2 阻害薬の使用経験が蓄積しつつある。2024 年 12 月現在、SGLT2 阻害薬は適応外使用であるため、各医療機関の倫理委員会の承認を得て投与する、または自費診療を行うなどの対応が必要である。低血糖のモニタリングを十分に行う必要がある。

1.7. 糖原病 I 型のアンメットニーズへの挑戦

多発性肝腺腫の増大や悪性化, 慢性腎不全といった糖原病 I 型の長期合併症に対し, 肝移植, 腎移植が行われることがあり, 肝移植後には代謝異常が改善する効果も得られるが, 移植後免疫抑制療法を行うことなど考慮すべき点が多い. 糖原病 Ia 型に対し遺伝子治療の臨床試験の実施¹¹⁾ など, 新規治療法の開発が行われている.

2. 糖原病 II 型 (Pompe 病)

2.1. Pompe 病の疾患概念 (表 1)

Pompe 病は糖原病の中で唯一のライソゾーム病である. Pompe 病は, グリコーゲンを分解するライソゾーム酵素 酸性 α グルコシダーゼ (acid α -glucosidase : GAA) の欠損/低下により発症する疾患であり, GAA 遺伝子の両アレル性の病的バリエーションによる常染色体潜性 (劣性) 遺伝疾患である. Pompe 病ではライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し, 主に骨格筋や呼吸筋の進行性筋力低下や肥大型心筋症を発症する. オートファジーはライソゾームと融合することにより機能するのだが, Pompe 病ではオートファジーの二次的な障害が生じ, 骨格筋の進行性の破壊を引き起こしている¹²⁾.

Pompe 病は乳児型と遅発型 (1 歳以降に発症) に分類される. 乳児型 Pompe 病は GAA 酵素の完全欠損症で, 乳児期早期にフロッピーインファント, 肥大型心筋症, 呼吸不全を発症し, 自然歴では多くの場合は 1 歳までに死亡する. 遅発型 Pompe 病は GAA 酵素の部分欠損症で, 通常心筋は侵されず, 肢帯筋を主体とした骨格筋や呼吸筋の筋力低下きたし, 歩行障害や呼吸不全に陥る.

2.2. Pompe 病のアンメットニーズ (表 2)

本邦では 2007 年に, 組換え酵素製剤アルグルコシダーゼアルファによる ERT が開始された. 乳児型 Pompe 病に対する ERT の有効性に関する研究では, 乳児型 Pompe 病 (18 例 観察期間 52 週) では 72% の症例で運動機能が改善した. ERT を行い 5 歳以上に達した乳児型 Pompe 病では, 左室重量係数 (left ventricular mass index : LVMI) の正常化が維持され, 39% の症例で歩行が可能になったことが示された¹³⁾. 乳児型 Pompe 病 (観察期間最長 3 年間) では自然歴に比し, 死亡リスクを 97% 減少させ, 侵襲的人工呼吸管理のリスクを 87% 減少させた¹⁴⁾. ERT により, 乳児型 Pompe 病では生命予後, 心筋症, 呼吸器フリー期間が改善し, 歩行を獲得する効果を示す一方, 生命予後の改善に伴い, 自然経過では心不全などの重篤な症状に隠れていた症状が再認識され, 新しい表現型が形成されている.

ERT を受けた乳児型 Pompe 病では, Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群などの不整脈が約

半数 (5/11 人) 例に, 感音性難聴が高頻度 (9/11 人) に出現することが報告された¹⁵⁾. 2 年以上 ERT を実施した本邦の乳児型 Pompe 病においても, 聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) の異常や聴力障害が高率に出現した. Pompe 病の聴力障害は蝸牛機能不全, 口蓋帆張筋筋力低下, 中枢性の異常による可能性があり, アルグルコシダーゼアルファによる ERT では難聴は改善しない¹⁶⁾. ERT を受けた乳児型 Pompe 病の中枢病変は, 髄鞘化の低下や U-fiber を含まない大脳白質病変が進行する症例が存在することが明らかになった¹⁷⁾. 白質病変の出現時期には 18 か月~10 歳以上と幅がある. 中枢神経では, グリコーゲンが大脳皮質ニューロン, 脳幹, 脊髄前角細胞, 大脳皮質のグリア細胞, 小脳プルキンエ細胞だけでなく, 血管内皮細胞や血管周囲細胞にも蓄積するため, 血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の機能障害が生じるという説がある. 認知機能に対する影響は, 様々な程度の実行機能と視空間能力の低下が出現すると報告されている¹⁸⁾.

遅発型 Pompe 病のアルグルコシダーゼアルファによる ERT の長期予後に関するシステマティックレビューとメタアナリシスでは, 治療群と無治療群の %FVC 値の差は 12 か月で 4.5% に, 6 年で 6% に拡大し, 6 分間歩行は 12 か月間の治療で無治療群に比し 59 m 改善したと報告されている¹⁹⁾. 遅発型 Pompe 病に対し ERT は, 遅発型 Pompe 病では呼吸機能, 歩行距離を改善し, 少なくとも進行を遅らせる効果が示された. しかしながら実臨床での長期予後は, 初期の 6 分間歩行距離の有意な増加が 2, 3 年後に再び緩徐低下に転じる傾向があることが報告された²⁰⁾.

遅発型 Pompe 病も, 長期予後の集積から多系統の症状を示すことが明らかにされている. 3-16% の症例が rigid spine syndrome を呈し, 頸筋や体幹の屈曲が制限される. 上室性頻拍, 房室ブロック, WPW 症候群などの不整脈が生じる. 脳底動脈延長拡張症などの脳内血管異常の合併が高頻度である²¹⁾. 動脈瘤や脳底動脈の異常拡張 (Dolichoectasia), ラクナ梗塞が高率に出現する. 大動脈瘤の解離や破裂の報告も蓄積されている. 末梢神経では小径線維ニューロパチーを合併することがある. シュワン細胞にグリコーゲンが蓄積し, 温痛覚障害や自律神経異常 (起立性低血圧, 胃腸症状, ドライアイ, 性機能低下) が生じる.

Pompe 病が骨格筋, 心筋, 呼吸筋, 肝のみを侵す疾患ではなく, 中枢神経, 末梢神経, 血管を含む広範な臓器を侵襲する全身疾患であることが再認識されるとともに, ERT は脳血管障害, 大脳白質病変, 難聴への有効性は認めないため¹⁶⁾, これらの所見はアンメットニーズとなっている.

2.3. Pompe 病の新規治療法

酵素製剤は陽イオン非依存性マンノース 6 リン酸 (CI-M6P) 受容体に結合し、細胞内に取り込まれライソゾームまで運搬される機構を利用してライソゾームに到達するため、細胞表面に CI-M6P 受容体の発現が少ない骨格筋への酵素製剤の取り込みに限界があること²²⁾ が判明していた。細胞内への酵素製剤の取り込みの改善に必要があることや、アルグルコシダーゼアルファによる治療効果が再び悪化に転じる傾向があることから、さらなる治療効果を目指し、新しい治療法としてアバルグルコシダーゼ アルファと「シパグルコシダーゼ+ミグルスタット (基質合成抑制療法; SRT)」が開発された。

本邦では 2021 年、アバルグルコシダーゼ アルファが承認された。アバルグルコシダーゼ アルファにはアルグルコシダーゼアルファに比較し、糖鎖修飾により M6P が約 15 倍付加されているため、細胞内へより効率的に酵素が取り込まれる。乳児型 Pompe 病に対するアバルグルコシダーゼ アルファの第 2 相臨床試験 (観察期間 25 週) では、40 mg/kg/回 は 20 mg/kg/回 に比較し、運動機能の改善が良好な傾向を示し²³⁾、遅発型 Pompe 病に対するアルファグルコシダーゼとアバルグルコシダーゼと比較する無作為化二重盲検第 3 相試験で、直立強制換気量予測値 (FVC%) の変化は非劣性であり、アバルグルコシダーゼにより 6 分間歩行試験 (6MWT) で歩行距離 (差 30.01 m [95% CI: 1.33 to 58.69]) の改善がみられた²⁴⁾。新規酵素製剤は、臨床試験ではアルグルコシダーゼに非劣性であるが、実臨床では新世代酵素製剤への切り替えにより良好な効果を示す例も報告されている。

2.4. Pompe 病の新生児スクリーニング (NBS)

2005 年台湾で開始された Pompe 病の NBS は、乳児型 Pompe 病では早期治療開始により治療効果が高いことを示した。2015 年、Pompe 病は米国で推奨 NBS パネル (RUSP) に加えられ、米国では多くの州で Pompe 病の NBS が行われている。諸外国でも本邦においても、Pompe 病の NBS が広がり、早期診断・治療開始を目指している。本邦では、タンデムマス法または 4MU を用いた GAA 酵素活性測定による NBS を実施後、GAA の偽欠損 (NM_000152.5(GAA):c.1726G>A (p.Gly576Ser)) や遺伝子型による乳児型と遅発型の判別を目的に GAA 遺伝子解析を実施している。NBS で診断された乳児型 Pompe 病は直ちに治療開始されるが、遅発型 Pompe 病の治療開始時期は症候が出現した時点とされている²⁵⁾。症候性と無症候性の判断は簡単ではなく、遅発型 Pompe 病では、以前に考えられていたより早期に初期症状が出現すると報告されている。NBS で遅発型 Pompe 病と診断した場合

には、症状や所見の定期的な評価を適切に行うことが重要である。

2.5. Pompe 病のアンメットニーズへの挑戦

より早期治療開始を目指し、米国では、乳児型 Pompe 病の同胞胎児に胎内 ERT が行われた。新規 ERT 製剤が開始され更なる効果が期待されている。中枢神経などの標的臓器に到達する酵素製剤、遺伝子治療の開発が行われている。

3. 糖原病 III 型

3.1. 糖原病 III 型の疾患概念 (表 1)

糖原病 III 型は、グリコーゲンがホスホリラーゼで分解された側鎖の短い構造体のホスホリラーゼ限界デキストリン (PLD) を分解するグリコーゲン脱分枝酵素 (GDE) の欠損症である。GDE はトランスフェラーゼ活性 (4- α -グルカントランスフェラーゼ) とグルコシダーゼ活性 (アミロ- α -1,6-グルコシダーゼ) を有する。糖原病 III 型では組織に PLD が多量に蓄積する。IIIa, IIIb, IIId 型 (トランスフェラーゼのみの欠損症) に分類され、IIIa, IIId 型は筋筋型、IIIb 型は筋型である。筋型では心筋も罹患する (表 1)。いずれの病型も疾患遺伝子は AGL 遺伝子であり、遺伝形式は常染色体潜性 (劣性) である。

グリコーゲン分解によるグルコース産生が障害されるため、小児期には食後 3-4 時間で低血糖が出現し、肝に多量の PLD が蓄積する。最も頻度の高い IIIa 型 (表 1) では骨格筋と心筋にも PLD が蓄積し、肝腫大と低血糖とともに筋症状および心症状が出現する。

3.2. 糖原病 III 型のアンメットニーズ (表 2)

糖原病 III 型では肝疾患の進行、ミオパチーの進行、肥大型心筋症など、進行性の多臓器障害がアンメットニーズである。

肝疾患は、HCA, HCC, 肝線維症、肝硬変へと進行性することが知られている。Hijazi G らは、糖原病 III 型の 21 人の成人患者において肝腫大と肝硬変が高頻度に認められ、肝硬変が 44%で見られ、28%の患者で非代償性肝硬変や門脈圧亢進を認め、HCC は 14%の症例に出現した²⁶⁾。糖原病 III 型の肝硬変が非代償性肝硬変に進行する症例の頻度は、以前に考えられていたよりも高いため、定期的な画像や門脈圧の評価が重要であり、MELD スコアによっては肝移植の適応も考慮する。

ミオパチーは IIIa 型、IIIb 型で出現し、多くの症例で進行する。小児期に軽度の運動発達遅滞がみられ、成人期には筋力低下が進行し (進行性ミオパチー)、高率に歩行不能となる。

肥大型心筋症の進行や心不全の症状が出現することがある。不整脈にも注意が必要である。

2 型糖尿病が約 25% に合併する²⁷⁾と報告される。骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、ニューロパチーも糖原病 III 型のアンメットニーズである。

3.3. 糖原病 III 型の食事療法

糖原病 III 型でも低血糖予防のために少量頻回の食事療法は有効であるが、炭水化物摂取量が増加し、食後血糖が高値になると組織への PLD 蓄積が増加し、肝筋型である IIIa と IIIb 型のミオパチーや心筋症を悪化させる可能性がある。

ミオパチーや心筋症に対し、ケトン食や高タンパク（全カロリーの 25%）低炭水化物（50%未満）食の有効性が報告され、糖原病 III 型に対し修正アトキンス食を含むケトン食療法²⁸⁾や高タンパク質療法²⁷⁾が推奨されている。ケトン食には、ケトンフォーミュラ（明治 817-B）や MCT オイルなどを使用する。低血糖を防止するため、非加熱のコーンスターチや明治 GSD-N を併用し、食事療法を行う。脂質異常症、微量元素の不足などに注意して行う。

3.4. 糖原病 III 型のアンメットニーズへの挑戦

遺伝子治療の開発においては、ヒト AGL の大きな cDNA サイズ（4.6 kb）が遺伝子導入を妨げている。前臨床研究では、マウスモデルへの枯れ草菌由来の小さな GDE 酵素の cDNA を導入などが試みられている。

4. 糖原病 IV 型

4.1. 糖原病 IV 型の疾患概念（表 1）

糖原病 IV 型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症であり、GBE1 遺伝子の両アレルの病的バリエーションにより生じる。α-1,6 部位に α-1,4 結合のグリコシルユニットを転移するグリコーゲン合成過程における酵素が欠損するため、組織に分枝鎖の少ない難溶性のアミロペクチン様グリコーゲン（ポリグルコサン）が蓄積し、肝脾腫、筋力低下などをきたす。空腹時低血糖は認めない。遺伝形式は常染色体潜性（劣性）である。①致死性周産期神経筋型 ②先天性・新生児神経筋型 ③古典（進行性）肝型（重症肝硬変型）④非進行性肝型 ⑤小児・若年性神経筋型 ⑥成人ポリグルコサン小体病に分類される。古典肝型では、急速進行性に肝腫、脾腫、肝機能障害、筋緊張低下、心筋症、進行性肝硬変が見られ、肝移植をしないと 3-5 歳までに死亡する。先天性神経筋型では、筋緊張低下、呼吸障害、拡張型心筋症が出現し、早期死亡する。

4.2. 糖原病 IV 型のアンメットニーズ（表 2）

糖原病 IV 型では食事療法の有効性に対するコンセンサスはなく、肝移植は有効な治療法であるが、肝障害、ミオパチー、心筋障害が進行する可能性が

あり、アンメットニーズである。

4.3. 糖原病 IV 型の臨床像のスペクトラムと管理

糖原病 IV 型は従来から上記の 6 型に分類され、重症肝硬変型が糖原病 IV 型としてよく知られている。重症肝硬変型では肝移植をしないと 3-5 歳までに死亡するため、海外においても糖原病 IV 型と診断されると先制的に肝移植が行われることが多かったが、近年、肝、心、神経・筋の罹患の重症度や進行性の有無は連続したスペクトラムを形成することが示され、重症肝硬変型と非進行性肝型の間型に相当する臨床経過をとる症例が少なくないことが示され²⁹⁾、本邦でも非進行性肝型や中間型の経過を辿る症例が報告されていることから、先制的な肝移植は推奨しないことが提案されている。

糖原病 IV 型では、肝病変が 2-3 年で末期肝不全に進行することもあるが、軽症のまま進行しない症例や、肝病変が改善する症例も少なくないため、非代償性肝硬変がない場合に先制的な肝移植は推奨されない²⁹⁾。非代償性肝硬変（黄疸、腹水、肝性脳症を呈する肝硬変）の存在から非可逆性肝機能障害と判断されるときには肝移植が必要であり、肝移植のための評価の遅れを防ぐため、門脈圧亢進が生じる前に肝移植の専門医に受診することが推奨される。

5. PGM1-CDG：糖原病の新しい疾患概念（表 1）

Phosphoglucomutase (PGM) 欠損症は、筋型糖原病の 1 つである糖原病 XIV 型として知られてきたが、現在では解糖系酵素欠損症とグルコシル化異常症としての 2 つの病態を持つことが明らかにされた。PGM 欠損症では、グルコース-6-リン酸とグルコース-1-リン酸の間の代謝が障害され、ER での糖鎖生合成に必要な UDP-glucose とゴルジ体で必要な UDP-galactose が欠乏するため、糖タンパク質の糖鎖欠損をきたし、グルコシル化異常症としての多臓器症状をきたす。横紋筋融解症、肝障害、低血糖症、血液凝固異常、口蓋裂、知的発達症、拡張型心筋症などを引き起こす³⁰⁾。診断にはトランスフェリンの等電点電気泳動や質量分析法での糖鎖解析が有用である。

病態解明により治療法が確立された。PGM1-CDG ではガラクトース経口負荷が推奨される。ガラクトース経口負荷により UDP-galactose と UDP-glucose の欠乏が改善し、糖タンパクのグリコシル化が改善し、トランスフェリン糖鎖付加、肝トランスアミナーゼ、凝固因子が改善し、臨床症状も改善するが、治療効果は症例により様々であると報告されている。

〈まとめ〉

本稿では糖原病 I 型, II 型, III 型, IV 型, PGM1-CDG を取り上げ, 糖原病のアンメットニーズと治療法の進歩について総説した. 糖原病では疾患修飾療法のない疾患が多く, 生涯食事療法の持続を必要とする疾患や, 進行性の多臓器障害のために外科を含み多診療科の治療を必要とする疾患も多い. 糖原病 Ib 型の好中球機能障害に対する SGLT2 阻害薬の有効性の確立は朗報であり, 糖原病 II 型での酵素補充療法により出現した新たな表現型に対する治療や, 生涯で 1 回のみの安全性と有効性の高い遺伝子治療など, 各臓器をターゲットにした治療法の開発が期待されている.

〈開示事項〉

本論文に関して, 開示すべき利益相反関連事項はない.

本検討は, 厚生科学研究事業 (23FC1033) の一環として行った.

〈著者役割〉

福田冬季子は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った.

〈引用文献〉

- 1) 日本代謝異常学会編集. 糖原病と糖新生異常症 新生児スクリーニング対象疾患などガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社, 2019: 286–312.
- 2) Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002; 161: S20–S34.
- 3) Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, et al. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis*. 2023; 46: 618–633.
- 4) Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b–European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1: S120–123.
- 5) Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol*. 2017; 67: 1074–1083.
- 6) Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, A et al. American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014; 16: e1.
- 7) Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020; 136: 1033–1043.
- 8) Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022; 24: 1781–1788.
- 9) Grünert SC, Gautschi M, Baker J, et al. Empagliflozin for treating neutropenia and neutrophil dysfunction in 21 infants with glycogen storage disease 1b. *Mol Genet Metab*. 2024; 142: 108486.
- 10) Grünert SC, Derks TGJ, Mundy H, et al. Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB- associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop. *Mol Genet Metab*. 2024; 141: 108144.
- 11) Koeberl DD, Koch RL, Lim JA, et al. Gene therapy for glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2024; 47: 93–118.
- 12) Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther*. 2006; 14: 831–839.
- 13) Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68: 99–109.
- 14) Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009; 66: 329–335.
- 15) Prater SN, Banugaria SG, DeArme SM, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2012; 14: 800–810.
- 16) 日本代謝異常学会編集. 診断と治療社 ポンペ病診療ガイドライン 2018. 東京: 診断と治療社, 2018: 15–37.
- 17) Pfrimmer C, Smitka M, Muschol N, et al. Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2024; 11: 167–177.
- 18) Spiridigliozzi GA, Keeling LA, Stefanescu M, et al. Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Mol Genet Metab*. 2017; 121: 127–137.
- 19) Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017; 264: 621–630.
- 20) Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French

- Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2020; 43: 1219–1231.
- 21) Zhao Y, Yu X, Li D, et al. Intracranial vasculopathy: an important organ damage in young adult patients with late-onset Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2024; 19: 267.
- 22) Fukuda T, Ewan L, Bauer M, et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol.* 2006; 59: 700–708.
- 23) Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, et al. Mini-COMET Investigators. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genet Med.* 2023; 25: 100328.
- 24) Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. COMET Investigator Group. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20: 1012–1026.
- 25) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, et al. Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics.* 2017; 140(Suppl 1): S24–S45.
- 26) Hijazi G, Paschall A, Young SP, et al. A retrospective longitudinal study and comprehensive review of adult patients with glycogen storage disease type III. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 11; 29: 100821.
- 27) Wicker C, Cano A, Decostre V, et al. French recommendations for the management of glycogen storage disease type III. *Eur J Med Res.* 2023; 28: 253.
- 28) Olgac A, İnci A, Okur İ, et al. Beneficial Effects of Modified Atkins Diet in Glycogen Storage Disease Type IIIa. *Ann Nutr Metab.* 2020; 76: 233–241.
- 29) Kiely BT, Koch RL, Flores L, et al. A novel approach to characterize phenotypic variation in GSD IV: Reconceptualizing the clinical continuum. *Front Genet.* 2022; 13: 992406.
- 30) Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44: 148–163.

Review article

Glycogen Storage Diseases : Unmet Need and Advances in Diagnosis and Treatment

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Tokiko FUKUDA

Glycogen storage diseases (GSDs) are a group of disorders caused by enzyme deficiencies or transporter abnormalities in glycogen synthesis, glycogenolysis, and glycolytic pathways. Although the hypoglycemia and hepatomegaly that occur in GSD type I, VI, and IX and the dietary treatments such as frequent small meals and cornstarch therapy for these diseases are well known, there are more than 15 GSDs, so the symptoms (hepatomegaly, cirrhosis, hypoglycemia, muscle weakness, cardiomyopathy, renal failure, etc.) and treatments vary depending on the disease or subtype and severity of the disease even within the same disease. GSD type VI and IX have a good prognosis in many cases, but many other types of GSDs have long-term complications and require surgical intervention in many cases. This article reviews the unmet needs and challenges in GSDs including the management of long-term complications such as multiple hepatic adenomas in GSDs, new recommendations for sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for neutrophil dysfunction in GSD type Ib, new phenotypes of Pompe disease after enzyme replacement therapy, and the efficacy of high protein diet and ketone diet in GSD type III.

原著総説

食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) の診断と予後

Diagnosis and Prognosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)

中東遠総合医療センター小児科¹⁾, 浜松医科大学小児科学講座²⁾, 浜松医療センター小児科³⁾,
聖隷沼津病院小児科⁴⁾, 磐田市立総合病院小児科⁵⁾

早野 聡¹⁾, 夏目 統¹⁾²⁾, 伊藤 裕¹⁾, 坂井 聡³⁾, 幸田 昌樹⁴⁾, 加藤由希子²⁾⁵⁾,
犬塚 祐介²⁾, 松永真由美²⁾, 安岡 竜平²⁾, 田口 智英³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Chutoen General Medical Center

²⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu Medical Center

⁴⁾Department of Pediatrics, Seirei Numazu Hospital

⁵⁾Department of Pediatrics, Iwata City Hospital

Satoshi HAYANO¹⁾, Osamu NATSUME¹⁾²⁾, Yutaka ITOH¹⁾, Akira SAKAI³⁾, Masaki KODA⁴⁾, Yukiko KATOH²⁾⁵⁾,
Yusuke INUZUKA²⁾, Mayumi MATSUNAGA²⁾, Ryuhei YASUOKA²⁾, Tomohide TAGUCHI³⁾

〈概要〉

食物蛋白誘発胃腸炎 (food protein induced enterocolitis syndrome : FPIES) は、現時点でメカニズム不明の疾患である。その診断は、被疑食品を摂取して概ね 1-4 時間後に消化器症状が誘発されることを繰り返すことでなされる。ただし、2 回の症状誘発の既往がある児に食物経口負荷試験 (oral food challenge : OFC) を行くと、約半数は陰性となる。また、発症前に無症状摂取歴が無い場合も OFC が陰性となる可能性が高い。そのため、これらをふまえて積極的に診断目的の OFC を行い、不要な除去をしないことが肝要である。また、発症から半年など早期に寛解しやすいという一般的認識に対しては、確定診断をもとにした真の予後調査を行い、評価されるべき内容と考えられる。真の FPIES の予後を明らかにし、適切な寛解確認目的の OFC 間隔を決定していくことや経口免疫療法の有効性などが、今後の検討課題である。

キーワード：食物蛋白誘発胃腸炎, FPIES, 卵黄, 食物経口負荷試験, 予後

〈緒言〉

食物蛋白誘発胃腸炎 (food protein induced enterocolitis syndrome : FPIES) は、特定の食物を摂取した 1-4 時間後に嘔吐が誘発され、即時型アレルギー反応の特徴である皮膚や呼吸器症状は伴わない疾患である¹⁾。嘔吐以外に下痢、傾眠、蒼白、低血圧などが誘発されるとされている。メカニズムは現時点では不明で、非 IgE 依存性とされ、従来の IgE 依存性の食物アレルギーと病態も症状を誘発しや

すい食品も異なる。近年、世界中で患者数の増加が報告されており²⁾⁴⁾、臨床現場でも接する頻度が増えている。

本総説では、FPIES の児を診療する上でどのように診断し、そして予後をどう考えれば良いかについて現時点で分かってきたことを総括する。

〈原因食品〉

従来は牛乳・調製粉乳が原因食品として多く報告されていた。しかし、2017、2019 年に Shimomura らが鶏卵黄による FPIES を報告した頃から⁵⁾⁶⁾、本邦では鶏卵黄による FPIES の頻度が増加している²⁾。その他、小麦、大豆、ウズラ卵黄やソバなども原因となる⁷⁾。ただ、世界的には鶏卵黄の報告は比較的少なく、牛乳、魚、穀類が多い⁸⁾。さらに、近年で

2024 年 12 月 14 日 受付, 2025 年 1 月 18 日 受理
Corresponding Author: 夏目 統
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: natsumeo@hama-med.ac.jp

表 1 嘔吐既往回数と OFC 陽性率 (文献 7 を改変)

嘔吐既往回数	OFC陽性 (FPIES) (n=30)	OFC陰性 (非FPIES) (n=20)	OFC陽性率 (%)
1エピソード	2	3	40
2エピソード	13	11	54
3エピソード	9	3	75
4エピソード以上	6	2	75
欠損値	0	1	

OFC: oral food challenge, FPIES: food protein induced enterocolitis syndrome

は成人の FPIES 患者も多くいる可能性が報告されており、魚介類 (甲殻類・魚・貝類) の報告がなされている⁹⁾¹⁰⁾。このように、地域ごとに原因食品が異なり、発症に環境要因が寄与している可能性が高いが、その他に患者年齢や疾患概念の普及という時代背景の変化も原因食品の分布に影響している可能性がある。実際に、我々も 2017 年以前を振り返ると、鶏卵黄で嘔吐する児が FPIES という疾患であったとは全く考えていなかった⁷⁾。よって、実態の把握にはまだ時間が必要である。

〈診断〉

現在、International consensus guideline 2017 が FPIES の診断基準として用いられている⁷⁾。概要として、原因食品を摂取した 1-4 時間後の嘔吐があり、下痢、傾眠や蒼白、低体温、低血圧を伴い得る。また、2 回以上のエピソードがあることも診断項目の 1 つとされている。ただし、我々の検討では FPIES 疑いの児の食物経口負荷試験 (oral food challenge : OFC) 陽性率は、2 回のエピソードの既往では 54% (13/24 人) であり、3 回のエピソードでも 75% (6/8 人) のみであった (表 1)⁷⁾。これは、最終既往から 120 日以内に OFC を施行できた児を検討対象としているが、実際は OFC 陰性者の最終既往から OFC 施行日は 51 日 (四分位 42-75 日) 後の結果である。そのため、自然寛解した患者をできるだけ除外したほぼ正確な検査陽性率と考えているが、早期寛解した児も一部含まれる可能性はある。ただ、少なくともエピソード数で OFC 陽性率が異なることから、2 エピソードで FPIES と診断すると、相当数の誤診または過剰診断が含まれてしまう事に注意が必要である。

では、エピソード数以外に診断のカギとなるものは何か。症状出現時やその後に IL-17¹¹⁾ や、CRP・プロカルシトニン¹²⁾ が上昇しているなど、メカニズムに関わるような報告もなされているが、ここでは現時点で臨床上使用できる無症状摂取歴の有無と、TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) について触れる。

まず 1 つに「無症状摂取歴がある」ことが重要である。無症状摂取歴とは、発症する前に無症状でその原因食品を食べられていた歴のことを指す。即時型食物アレルギーでは、経皮感作等で既に発症の準備がされていて、初めて卵白などを摂取して症状が誘発されたとするエピソードが一般的である。一方、FPIES では、無症状摂取歴があることが知られている⁷⁾¹³⁾。我々の検討では、OFC 陽性者の 96% (23/24 人) に無症状摂取歴があり、OFC 陰性者と唯一有意な差があった項目であった⁷⁾。OFC 陽性で無症状摂取歴が無かったのは 1 歳 7 か月発症のソバ FPIES の 1 人のみであり、ソバを茹でた釜と同じ釜で茹でたうどんを摂取したなどの無症状摂取歴があった可能性がある。多くの児は乳児期に FPIES を発症するため、現病歴で無症状摂取を確認することでスクリーニングが可能である。それが判明してから、我々の施設の 2019 年以降の鶏卵黄 FPIES 疑いで OFC を施行した児の既往は、無症状摂取歴が有る児が 70/71 人であった。つまり、無症状摂取歴が無い場合は、OFC を施行せずに外来で自宅での再摂取を促し、除去解除できていることを示す (ただし、OFC 施行した無症状摂取歴無しの 1 人は OFC 陽性ではあった)。

一方、鶏卵黄では発症前の無症状摂取回数が多すぎても OFC が陰性となることが多い。発症前の無症状摂取回数の記録があった鶏卵黄 OFC 陽性 17 人、陰性 27 人の未発表データを解析すると、6 回以上無症状摂取していた歴がある児は、OFC 陰性となる可能性が有意に高かった (Fisher's exact test $p=0.0089$) (図 1)。

次に、症状誘発後に TARC が上昇することが診断に有用である。FPIES で症状が誘発された際、TARC は胃腸炎と比較しても¹⁴⁾、即時型食物アレルギー症状の誘発時と比較しても¹⁵⁾ 有意に上昇しており、診断に有用であったと報告されている。胃腸炎かどうか迷った際には、症状誘発 24 時間後に検査を行い基礎値と比較すると良い可能性がある。

一方で、被疑食品を大きく減量して摂取したにも関わらず症状が誘発されたとしても、FPIES は否定

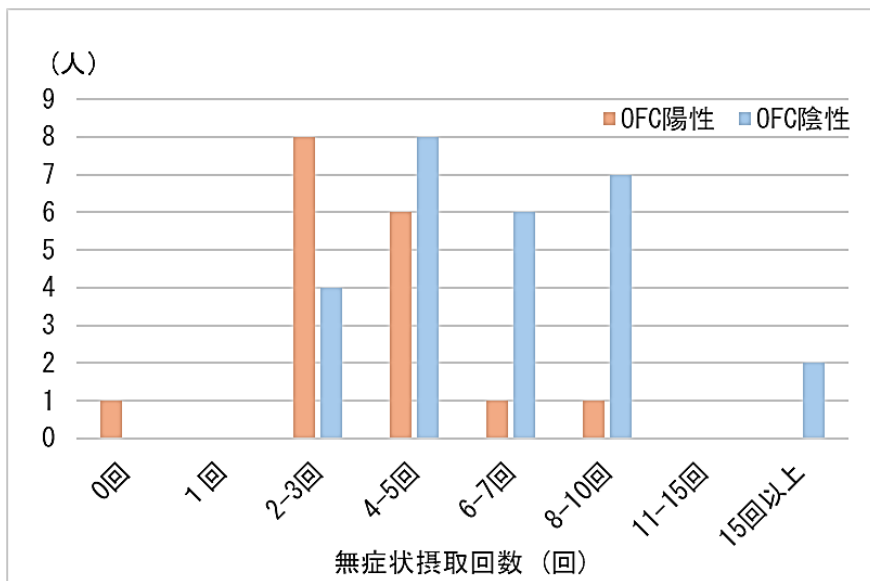


図 1 FPIES発症前の無症状摂取回数と食物経口負荷試験の結果 (未発表データ)

FPIES: food protein induced enterocolitis syndrome, OFC: oral food challenge.

できない。直前まで鶏卵黄 1 個食べられていても、一度発症すると鶏卵黄 1/10 個で症状が誘発された等の病歴になるため、まるで閾値が無いように感じることがある。しかし、FPIES にも閾値があることが明らかになってきた¹⁶⁾¹⁷⁾。我々の検討では、OFC で鶏卵黄 0.1 g を初回負荷量と設定すると、OFC の陽性率は 67% (12/18 回) であった¹⁷⁾。このことから、①閾値が鶏卵黄 0.1 g より上にある児がいる (閾値がある) こと、②多くの児は閾値が 0.1 g 以下であり、これがあたかも閾値が無いような病歴になっていた原因であることが明らかになった。よって、閾値を意識して病歴を聴取しても、残念ながら、症状誘発閾値が日常摂取量を大きく下回る FPIES を即時型食物アレルギーの様に否定することはできない。

最終的に OFC 以外に診断を行う方法が無いのが現状である。30 分間隔で負荷する方法が international consensus guideline 2017 に記載されているが、それに対して、1 日 1 回数日間など負荷の間隔をあけた方が、誘発症状が軽かったという報告もある⁸⁾。そのため、OFC の方法に関しても、現時点ではスタンダードとされるものはない。また、OFC 陰性でも自宅で何回か摂取していると再度 FPIES が再燃することもあり、我々の検討では OFC の感度は 95% (53/56 件) と 100%ではなかった¹⁸⁾。他の報告でも感度は 81-93%と推定される¹⁹⁾²⁰⁾。

〈治療〉

急性期の治療は、日本ではステロイド投与と補液が行われている。一方、欧米のガイドラインではセロトニン受容体拮抗薬が軽症の段階から推奨され

ている¹⁾。その根拠として、オndanセトロン²¹⁾の静注が著効した 5 人の症例報告²¹⁾、ステロイド・補液とオndanセトロン²²⁾の静注を比較した後方視的症例対照研究²²⁾、経口オndanセトロン²³⁾の症例報告²³⁾がなされている。ただし、日本では保険適応外である。

長期的な治療は、現時点では完全除去して寛解を待つこととされている。発症前に無症状摂取歴があることから、経腸管感作の可能性が残されており、即時型食物アレルギーと同じように経口免疫療法 (oral immunotherapy : OIT) が有効かどうかは分かっていない。ただ近年、FPIES に対する OIT の報告がなされている。生鶏卵への OIT の 1 例の case report²⁴⁾、OFC で診断していない生後 10 か月前後の鶏卵 FPIES の 21 人に OIT を施行した症例集積研究²⁵⁾、OFC で確定診断した鶏卵黄 FPIES 8 人に対する OIT の症例集積研究²⁶⁾が報告されている。特に Hamada らは確定診断された児に対する検討であり、4 か月後までに鶏卵黄 1 個食べられた割合が 7/8 人と報告されており、今後の OIT への可能性を感じさせる結果である。ただし、FPIES では現病歴に無症状摂取歴があることから、経腸管感作の可能性も考えられ、OIT が安全かどうかについては今後の症例対照研究や前向き介入研究の結果を待たなければならない。

〈予後〉

海外では、solid FPIES と言われる牛乳以外の FPIES では寛解が遅いと報告されている。Lemoine らは、50%寛解年齢は鶏卵が 2.3 歳、牛乳が 2.2 歳、魚が 6.1 歳と報告している²⁷⁾。Wan らは、牛乳、大

表 2 食品毎の耐性獲得までの期間 (文献 32 を改変)

	全食品 (n=39)	卵黄 (n=20)	牛乳 (n=7)	小麦 (n=5)	大豆 (n=4)	米 (n=1)	バナナ (n=1)	魚 (n=1)
発症月齢, 中央値 (四分位)	7.3 (6.4-8.6)	7.7 (7.1-8.6)	0.2 (0.2-0.7)	8.7 (8.6-8.7)	7.6 (6.9-8.5)	5.4	8.7	6.8
診断OFC月齢, 中央値 (四分位)	10.2 (9.0-11.3)	10.3 (9.7-10.9)	7.1 (3.8-9.3)	10.9 (10.0-12.5)	11.1 (10.2-11.8)	7.2	10.0	12.5
OFC間隔								
診断OFC-OFC2 (月), 中央値 (四分位)	7.1 (5.9-8.6) (n=38)	7.7 (6.8-8.8) (n=20)	8.1 (5.2-9.3) (n=7)	6.7 (6.4-15.5) (n=5)	5.9 (5.5-7.6) (n=4)	5.8	4.8	6.8
OFC2-OFC3 (月), 中央値 (四分位)	8.7 (6.8-12.1) (n=10)	7.1 (6.6-10.0) (n=7)	11.7 (n=1)		13.3 (n=1)			
OFC3-OFC4 (月), 中央値 (四分位)	7.4 (7.1-7.6) (n=2)	7.8 (n=1)	6.9 (n=1)					
OFC4-OFC5 (月), 中央値 (四分位)	15.9 (n=1)		15.9 (n=1)					
発症から12か月後の耐性獲得率 (%)	40	31	50	67	50	100	0	0
発症から24か月後の耐性獲得率 (%)	82	79	67	67	100	100	100	100
発症から耐性獲得までの月数, 中央値	14.9	16.0	16.3	9.7	12.2	7.6	15.6	12.6
耐性獲得の月齢, 中央値	20.9	22.0	16.6	18.3	20.7	12.9	24.4	19.3

OFC: oral food challenge.

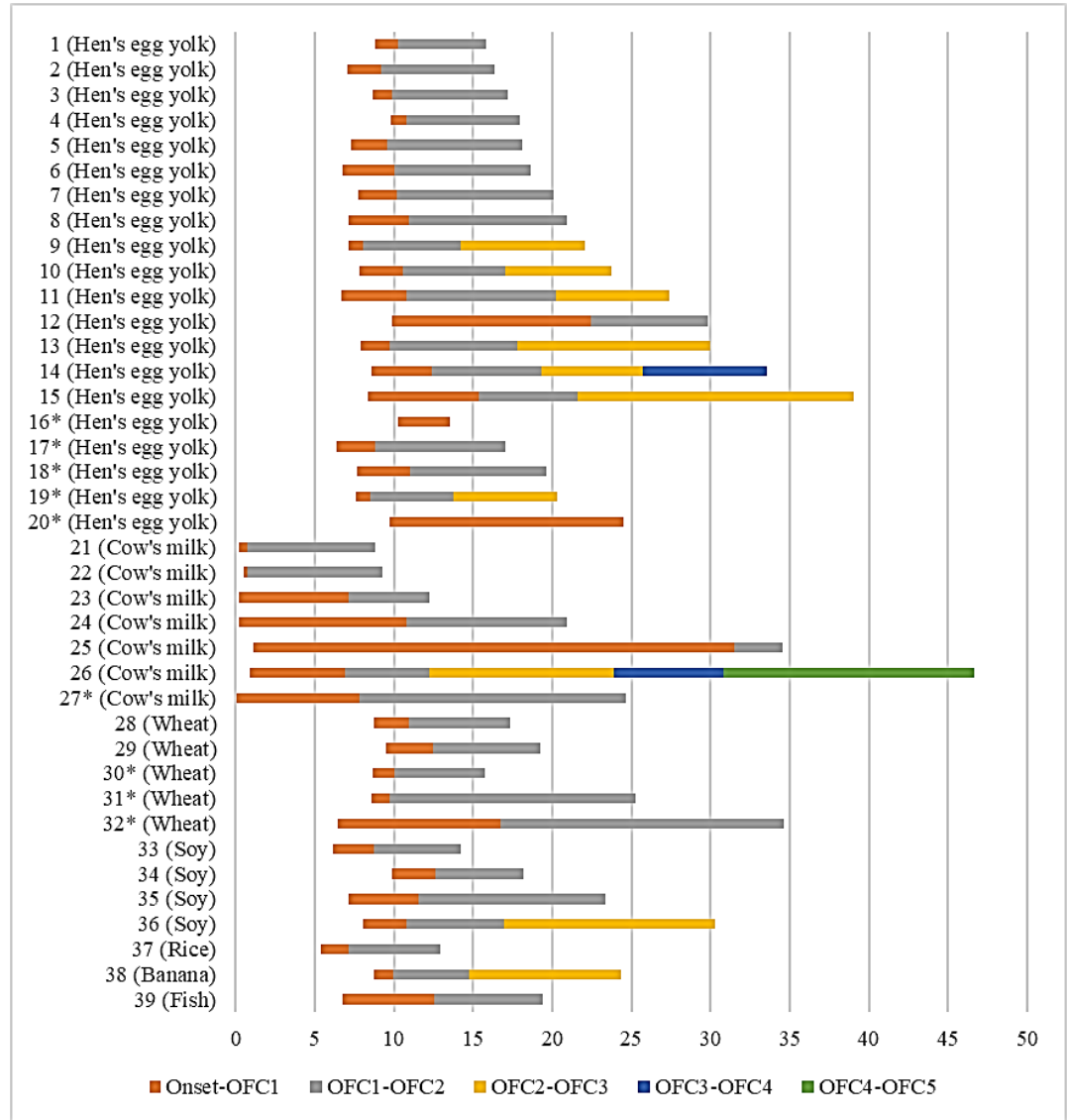


図 2 食物経口負荷試験の間隔 (文献32データ, 未掲載データ)

*予後解析 (カプランマイヤー解析) で中止例 (解析時 (2023年12月) に未寛解のため予後未定者, もしくは診断OFC-OFC2間 (灰色) が12か月以上で寛解がより早期であった可能性のある児) . OFC: oral food challenge.

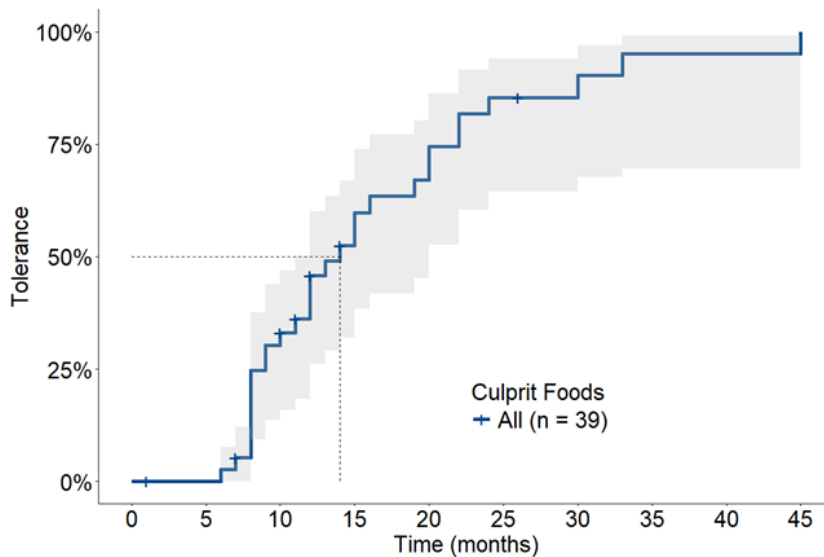


図 3 全食品の発症から寛解確認までの月数（文献32データ，未掲載データ）

豆は3歳までにそれぞれ53%，52%が寛解したと報告している²⁸⁾。ただ，これらの報告ではOFCが定期的に行われていないため，寛解確認が遅くなり見かけ上寛解までに時間がかかるという結果になった可能性がある。本邦で，木村らは，32人の牛乳FPIESの児に定期的なOFCを行い評価すると，生後12か月時の寛解率が56%であったと報告している²⁹⁾。

一方，牛乳や近年の鶏卵黄FPIESでは寛解が早いという報告がなされているが，これには一考の余地がある。Watanabeらは，初期診断のOFCを行わなかった鶏卵黄FPIES14人の内，9人は除去7か月後のOFCが陰性であったのに対し，5人は除去8か月後のOFCが陽性で，さらに14か月後も陽性だったため，一度陽性となると寛解が遅いと報告している³⁰⁾。しかし，これら予後の報告を読み解くのに重要な点は，2回のエピソードのみで診断している場合，診断の項で先述した通り，本来FPIESではなかった児が多分に含まれている可能性が秘められていることである⁷⁾。そのため，現在報告されている予後よりも，実はFPIESの寛解は遅い可能性がある。OkuraらはOFCで確定診断したFPIESの児について予後調査を行い，約半数は生後24か月までに寛解したが，それ以降は殆ど寛解が得られていないと報告している³¹⁾。ただし，耐性獲得評価のためのOFCの実施時期が定められていないことは，結果に影響した可能性がある。

そこで，OFCで確定診断されたFPIESの児に定期的なOFCを行った場合の予後について我々も報告した（表2，図2・3）³²⁾。この結果，発症から耐性獲得までの期間（月数）は，牛乳，鶏卵黄，その

他の食品で差はなかった。全食品での発症から12か月後の寛解獲得率は40%，24か月後は82%であり，発症から寛解確認までの月数の中央値は14.9か月であった。

現時点で寛解確認を予測する因子は明らかになっていない。ただ，KunigamiらがOFC陽性5時間後の血清プロカルシトニン値が6–12か月後の負荷試験の陽性・陰性の結果で差があると報告しており³³⁾，今後，予後予測因子として有用か追加検討されていくと考えられる。そのため，診断のみならず寛解確認にもOFCが必要であるが，児への余分な負担を避けるためにも，正確な予後報告がなされ，それに基づいたOFC計画を立てていくことが必要である。

〈まとめ〉

FPIESの診断には，原因となりやすい食品（鶏卵黄・牛乳・小麦・ウズラ卵黄・魚介類等）を把握し，無症状摂取歴がある児を対象に積極的にOFCを行うことが肝要である。確定診断された児は，本当に早期寛解があるのか近年の報告を吟味したうえで，寛解確認のためのOFC計画を立てていく必要がある。

〈利益相反〉

本論文に関して，開示すべき利益相反関連事項はない。

〈著者役割〉

早野，夏目，伊藤，坂井，幸田は，論文の構想，データの収集・分析および解釈，論文執筆を行った。

加藤, 犬塚, 松永, 安岡, 田口は, 論文の知的内容に関する校閲に貢献した. 全ての著者が出版原稿の最終承認を行った.

〈引用文献〉

- 1) Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1111–1126 e4.
- 2) Akashi M, Hayashi D, Kajita N, et al. Recent dramatic increase in patients with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) provoked by hen's egg in Japan. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10: 1110–1112 e2.
- 3) Ruffner MA, Wang KY, Dudley JW, et al. Elevated Atopic Comorbidity in Patients with Food Protein-Induced Enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 1039–1046.
- 4) Hua A, El-Zataari M, Hudson E, et al. Evolution of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Index Trigger Foods and Subsequent Reactions After Initial Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11: 3179–3186 e2.
- 5) Shimomura M, Tanaka H, Meguro T, et al. Three cases of food protein-induced enterocolitis syndrome caused by egg yolk. *Allergol Int*. 2019; 68: 110–111.
- 6) 下村 真, 田中 大, 目黒 敬, 他. 卵黄による food protein-induced enterocolitis syndrome の 3 例. *アレルギー*. 2018; 67: 581.
- 7) Hayano S, Natsume O, Yasuoka R, et al. Predictors of initial oral food challenge outcome in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022; 1: 122–127.
- 8) Akashi M, Kaburagi S, Kajita N, et al. Heterogeneity of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int*. 2024; 73: 196–205.
- 9) Gonzalez-Delgado P, Muriel J, Jimenez T, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Adulthood: Clinical Characteristics, Prognosis, and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10: 2397–2403.
- 10) Watanabe S, Sato A, Uga M, et al. A detailed intake-status profiling of seafoods in adult food-protein-induced enterocolitis syndrome patients. *Allergol Int*. 2024; 73: 275–281.
- 11) Berin MC, Lozano-Ojalvo D, Agashe C, et al. Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148: 895–901 e6.
- 12) Okura Y, Shimomura M, Takahashi Y, et al. Serum procalcitonin levels elevate in association with egg yolk-associated FPIES reaction. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024; 35: e14072.
- 13) Nishino M, Sato S, Nagakura KI, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome triggered by egg yolk and egg white. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 618–621.
- 14) Makita E, Sugawara D, Kuroda S, et al. Usefulness of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) for FPIES diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33: e13649.
- 15) Makita E, Sugawara D, Kuroda S, et al. Comparison of Acute Phase Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) Levels in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and IgE-Dependent Food Allergy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2022; 35: 114–119.
- 16) Nishimura K, Yamamoto-Hanada K, Sato M, et al. Remission of Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Confirmed by Oral Food Challenges in Japan. *Nutrients*. 2022; 14: 4158.
- 17) 伊藤 裕, 早野 聡, 夏目 統, 他. 消化管アレルギー 卵黄 food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) に閾値はあるのか. *アレルギー*. 2024; 73: 865.
- 18) 夏目 統, 幸田 昌, 伊藤 裕, 他. FPIES 負荷試験陰性後の自宅摂取での症状誘発. *日小児アレルギー会誌*. 2024; 38: 398.
- 19) Argiz L, Infante S, Machinena A, et al. Reactions on re-exposure following negative and inconclusive follow-up food challenges in children with acute FPIES. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 3228–3231 e3.
- 20) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998; 133: 214–219.
- 21) Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1219–1220.
- 22) Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy*. 2017; 72: 545–551.
- 23) Le S, de Boissieu D, Garcelon N, et al. Efficacy of oral ondansetron in acute FPIES: A case series of 6 patients. *Allergy*. 2020; 75: 2949–2951.
- 24) Miceli Sopo S, Sinatti D, Gelsomino M. Oral desensitization in egg acute food protein-induced enterocolitis syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25: 5766–5768.
- 25) Ye L, Wong T, Lavine E, et al. Using the canadian egg ladder in children with food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023; 19: 87.
- 26) Hamada M, Sakurai Y, Tanaka I. Effectiveness of continuous allergenic food intake for acute food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024; 3: 100232.

- 27) Lemoine A, Colas AS, Le S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A large French multicentric experience. *Clin Transl Allergy*. 2022; 12: e12112.
- 28) Wang KY, Lee J, Cianferoni A, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Food Challenges: Experience from a Large Referral Center. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 444–450.
- 29) Kimura M, Shimomura M, Morishita H, et al. Prognosis of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Pediatr Int*. 2017; 59: 855–860.
- 30) Watanabe Y, Sakai H, Nihei M, et al. Early tolerance acquisition in hen's egg yolk-associated food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9: 2120–2122 e2.
- 31) Okura Y, Shimomura M, Takahashi Y, et al. Early diagnosis of egg yolk-associated FPIES relates to early tolerance acquisition. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33: e13769.
- 32) Hayano S, Natsume O, Yasuoka R, et al. The Non-Food-Specific Dynamics for Tolerance Acquisition in Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 (in press).
- 33) Kunigami C, Imai T, Yamashita K, et al. Procalcitonin level after positive food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) oral food challenge predicts short-term tolerance. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12: 1937–1939 e1.

Review article

Diagnosis and Prognosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)

¹⁾Department of Pediatrics, Chutoen General Medical Center

²⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu Medical Center

⁴⁾Department of Pediatrics, Seirei Numazu Hospital

⁵⁾Department of Pediatrics, Iwata City Hospital

Satoshi HAYANO¹⁾, Osamu NATSUME^{1) 2)}, Yutaka ITOH¹⁾, Akira SAKAI³⁾, Masaki KODA⁴⁾, Yukiko KATOH^{2) 5)}, Yusuke INUZUKA²⁾, Mayumi MATSUNAGA²⁾, Ryuhei YASUOKA²⁾, Tomohide TAGUCHI³⁾

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is a disorder with an unknown mechanism at present. Diagnosis is made by repeatedly inducing gastrointestinal symptoms approximately 1–4 hours after ingestion of the culprit food. However, when an oral food challenge (OFC) is conducted on children with a history of two symptom inductions, about half test negative, indicating they may not have FPIES. Additionally, if there is no history of asymptomatic ingestion before onset, it is also likely not FPIES. Therefore, it is crucial to actively perform diagnostic OFCs to avoid unnecessary elimination. Furthermore, true prognosis studies based on confirmed diagnoses should evaluate whether early remission, such as within six months from onset, is common. Clarifying the true prognosis of FPIES, determining appropriate intervals for remission confirmation OFCs, and assessing the feasibility and effectiveness of oral immunotherapy are future research topics.

症例報告

出生後の早期診断と迅速な肝移植待機リスト登録により
生後4か月で脳死肝移植に至った
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損の一例

Early Diagnosis and Prompt Waiting List Registration Leading to
Deceased-Donor Liver Transplantation in a 4-Month-Old Patient with
Ornithine Transcarbamylase Deficiency

静岡県立こども病院 糖尿病・代謝内科
山田 高史, 佐野伸一郎

Department of Pediatric Diabetes and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital
Takashi YAMADA, Shinichiro SANO

〈概要〉

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (ornithine transcarbamylase deficiency : OTCD) は、X 染色体連鎖性遺伝形式により生じる尿素サイクル異常症であり、オルニチントランスカルバミラーゼの先天性欠乏によりアンモニアが体内に蓄積する疾患である。本症では高アンモニア血症により重篤な神経障害きたすため、一部の症例では肝移植が必要となる。症例は母方家系に OTCD 家族歴を有する男児。出生直後より OTCD の精査が進められた。日齢 0 に高アンモニア血症を呈し、生化学的検査、遺伝子検査により OTCD と診断された。両親の既往歴等により生体肝移植が困難であったため、新生児期に脳死肝移植待機リストに登録された。生後 3 か月時の高アンモニア血症を契機に脳死肝移植待機リスト順位が上昇し、生後 4 か月時に脳死肝移植に至った。本症例は、生体肝移植が困難な OTCD 患者において、出生後の早期診断と迅速な脳死肝移植待機リスト登録により、肝移植までの期間を短縮できたことを示す重要な症例である。

キーワード: 尿素サイクル異常症, OTC欠損症, 高アンモニア血症, 肝移植

〈緒言〉

尿素サイクルは、主に肝臓でアンモニアを解毒し尿素を生成する経路であり、体内の窒素代謝において重要な役割を果たす。尿素サイクル異常症では、このサイクルに関与する酵素の異常により、高アンモニア血症を引き起こし、重篤な神経障害をもたらすことがある。尿素サイクル異常症の発症頻度は、報告によって異なるが、1/8,000 から 1/44,000 とされる¹⁾。オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (ornithine transcarbamylase deficiency : OTCD) は、X 染色体連鎖性遺伝形式をとり、尿素サイクル異常

症のなかでは最も頻度の高い疾患である^{1)~3)}。新生児スクリーニングに基づく研究によると、その疾患頻度は約 1/80,000 人と考えられている⁴⁾。

オルニチントランスカルバミラーゼ (ornithine transcarbamylase : OTC) は、OTC 遺伝子 (Xp21.1) によりコードされる酵素であり、オルニチンとカルバモイルリン酸からシトルリンを生成する反応を触媒する。尿素サイクルの初期段階に関与し、肝臓でアンモニアを尿素に変換する重要な役割を果たしている。

OTCD の臨床像は多様であり、残存 OTC 酵素活性の程度に応じて症状が異なる。OTC 活性が完全に欠如している男性患者の場合、新生児期に発症することが多い⁵⁾。一方、OTC 活性が部分的に残存する場合には、遅発型として新生児期以降に発症する。OTC 遺伝子変異を有する女性においては、X 染色体不活化の影響により約 20%が本症を発症するが、

2024 年 11 月 22 日 受付, 2025 年 1 月 9 日 受理
Corresponding Author: 佐野 伸一郎
〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860
TEL & FAX: 054-247-6251・054-247-6259
E-mail: shinichiro-sano@i.shizuoka-pho.jp

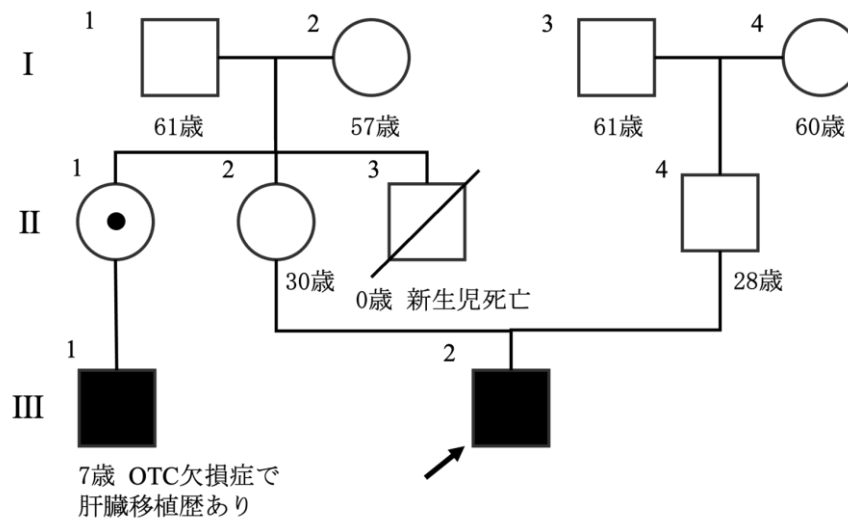


図 1 家系図

発症年齢や症状の重症度は、X 染色体不活化の程度により異なる⁹⁾。OTCD では、高アンモニア血症により非特異的な症状（嘔吐、哺乳力低下、過呼吸、けいれん、意識障害など）を呈することが多い。重症例では昏睡や死亡に至る可能性があり⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、救命された場合でも精神遅滞や発達障害などの神経学的後遺症を残すことがある⁹⁾¹⁰⁾。したがって、迅速な診断と治療が極めて重要である。また高アンモニア血症は、発熱、絶食などの異化亢進、タンパク質過剰摂取、薬物などによって悪化するため、診断後何歳でもあっても重篤な状態に陥る可能性がある。

高アンモニア血症の治療としては、血液透析、高濃度ブドウ糖液の輸液、薬物療法、タンパク質摂取制限等がある¹⁾³⁾¹⁰⁾。高アンモニア血症を繰り返す症例や血液透析から離脱できない症例等においては、生体肝移植や脳死肝移植が治療の適用となる³⁾。

今回我々は、家族歴より新生児期に OTCD と診断し、迅速に脳死肝移植待機リストへ登録し、生後 4 か月で肝移植に至ることができた症例を報告する。本例では、新生児期より薬物療法、タンパク質摂取制限を行っていたが、生後 3 か月、胃腸炎時に高アンモニア血症を再び呈した。このエピソードを機に脳死肝移植待機リストが上位となり、乳児期に脳死肝移植が可能となった。

〈症例〉

症例：日齢 0 の男児

周産期歴：在胎 38 週 1 日、出生時身長 48.5 cm、出生時体重 3,074 g、骨盤位のため帝王切開にて出生。

家族歴：父に心室中隔欠損、母は特記すべきことなし。母方叔父は新生児期に死亡（原因不明）。母方

従兄弟は OTCD のため肝臓移植歴あり（図 1）。母方叔母と母方従兄弟において、OTC 遺伝子 c.505C>T (p.Pro169Ser) 病的バリエーションが確認されていた。

アレルギー歴：なし。

現病歴：本児の家系において、母方祖母と母方従兄弟に OTC 遺伝子変異が確認されていた。そのため本児は、妊娠中より OTCD の可能性を指摘されていた。A 病院にて在胎 39 週 1 日に帝王切開にて出生し、日齢 0 に血中アミノ酸分析、日齢 1 に尿中有機酸分析、尿中アミノ酸分析を実施した。出生時の血中アンモニア濃度は 89.3 $\mu\text{mol/L}$ であったが、生後 20 時間で 168 $\mu\text{mol/L}$ と上昇したため、血液透析の必要性を考慮し A 病院から当院 NICU に転院搬送された。アルギニン静注と経鼻胃管から安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、シトルリン投与により、血中アンモニア値の減少（30–40 $\mu\text{mol/L}$ ）が得られたため血液透析には至らなかった。家族歴、出生後の経過に加え、血中アミノ酸分析でシトルリン低値、オロト酸高値、尿中有機酸分析にてオロト酸上昇より OTCD と診断した。また日齢 12 に提出した患者血液由来 DNA において、ハイブリキャプチャー法による次世代シーケンサーを用いた解析（かずさ DNA 研究所）により、OTC 遺伝子に、母方叔母、母方従兄弟と同じバリエーション [c.505C>T (p.Pro169Ser)] が同定された。日齢 19 に将来の肝移植に備えて両親は B センターを受診した。母は OTC 遺伝子変異保因者の可能性が高く、父には心室中隔欠損の既往と肥満があった。そのため親からの生体肝移植ではなく脳死移植が好ましいと判断され、脳死肝移植の待機リストに登録された。日齢 32 に安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸

表 1 入院時血液検査結果

<血算>			<生化学>					
WBC	10,400	/ μ L	T-bil	0.5	mg/dL	UA	2.7	mg/dL
RBC	428×10^4	/ μ L	AST	41	IU/L	T-Cho	546	mg/dL
Hb	10.5	g/dL	ALT	24	IU/L	TP	5.4	g/dL
Plt	63.3×10^4	/ μ L	LDH	283	IU/L	Alb	4.1	g/dL
Hct	31.7	%	ALP	315	IU/L	Amylase	27	IU/L
MCV	74.1	fL	γ -GTP	52	IU/L	Glu	122	mg/dL
MCH	24.5	pg	CK	216	IU/L	NH ₃	172	μ mol/L
MCHC	33.1	g/dL	BUN	7	mg/dL			
<血液ガス>			Cre	0.20	mg/dL			
pH	7.375		Na	143	mmol/L			
pCO ₂	32.1	mmHg	K	6.1	mmol/L			
HCO ₃ ⁻	18.7	mmol/L	Cl	112	mmol/L			
Lac	4.8	mmol/L	Ca	10.1	mg/dL			
			P	5.7	mg/dL			

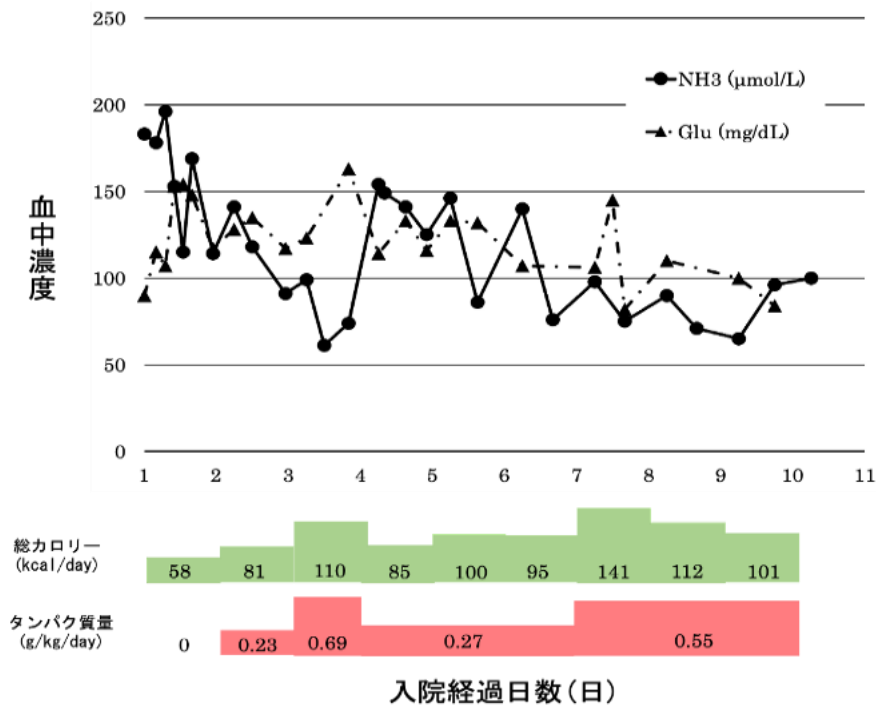


図 2 入院後経過

48時間を超えるタンパク除去の絶食は高アンモニア血症を増悪させるため、入院2日目でミルクを開始した。血中アンモニア濃度の測定値に合わせてミルク哺乳量を増減した。

ナトリウム、アルギニン、シトルリン服薬に加えて、タンパク除去粉乳（雪印 S-23 ミルク）、13%普通ミルクおよび母乳にて、アミノ酸 1.7 g/kg/day とタンパク質摂取制限食とし退院とした。

生後 3 か月時（3 か月 28 日）、身長 58.8 cm（-1.2 SD）、体重 6.1 kg（-0.4 SD）、頻回の嘔吐があり経口摂取低下のため A 病院を受診した。血中アンモニア濃度高値（186 μ mol/L）により当院 PICU に転院搬送された。当院受診時は、活気があり四肢の動きにも異常は見られなかった。血中アンモニア値は

172 μ mol/L であった。基礎疾患より、急性胃腸炎を契機とした高アンモニア血症を発症したと判断した（表 1）。十分な輸液により脱水の補正をした後、タンパク質異化を防ぐために酢酸リンゲル液に 50%ブドウ糖を加えた 10%ブドウ糖輸液を用いて GIR 10 mg/kg/min にて治療を開始した。アルギニン（240 mg/kg/day）を経静脈投与し、経鼻胃管からシトルリン（200 mg/kg/day）、安息香酸ナトリウム（233 mg/kg/day）、フェニル酪酸ナトリウム（233 mg/kg/day）を投与した。入院 48 時間後より、異化

による高アンモニア血症の増悪を防ぐため、13%普通ミルクとタンパク除去粉乳を開始した。普通ミルクおよびタンパク除去粉乳を調製しながら血中アンモニア濃度を 100 $\mu\text{mol/L}$ 以下に維持した。治療経過を図 2 に示す。本児は、OTCD のため B センターの脳死肝移植待機患者であったが、生後 2 回目の高アンモニア血症を機に B センター脳死肝移植待機患者リストの上位となった。入院 10 日目に脳死患者が現れたため、入院 11 日目に脳死肝移植目的に B センターへ転院搬送となり、その翌日、生後 4 か月で脳死肝移植が実施された。移植後、無気肺と胸水貯留により一時的に呼吸管理を必要としたり、創部感染症等があったが、B センター転院後 99 日目（生後 7 か月）に退院となった。肝移植後はタクロリムス内服のみを続けており、OTCD に対する薬物療法は不要となり、タンパク制限のない生活を送ることが可能となっている。2 歳時点での精神運動発達は年齢相当である。

〈考察〉

本例は、母方家系に OTCD の家族歴があったため、出生直後より精査を進め新生児期に OTCD と診断に至ることができた。両親の既往歴などより生体肝移植が困難であったため、速やかに脳死肝移植待機リスト登録を行った。生後 3 か月での高アンモニア血症を機に脳死肝移植待機リスト上位となり、生後 4 か月で脳死肝移植を受けることができた。

患児の母方叔母と母方従兄弟に OTC 遺伝子の病的バリエーションが同定されており¹³⁾、母方従兄弟には肝移植の既往があった。OTCD 以外の尿素サイクル異常症は潜性遺伝形式であるが、OTCD は X 染色体連鎖性遺伝疾患である。そのため、母系に OTCD の家族歴を有する母親が男児を妊娠した場合は、OTCD 発症リスクを有する。本例も家族歴より本症発症リスクが妊娠中に判明したため、出生後すぐに血清アンモニア値を含めた生化学的精査が行われ、新生児期に OTCD と診断に至ることができた。OTCD においては、家族歴を把握し、出生直後に血中アンモニア濃度、血中アミノ酸分析、尿中有機酸分析を行い、早期に診断と治療介入を行うことが重要である¹⁾³⁾¹⁴⁾。

患児は、OTCD と診断されてから、アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、シトルリンの薬物投与とタンパク制限により生後 3 か月まで経過順調であったが、急性胃腸炎を契機に高アンモニア血症を発症した。尿素サイクル異常症では、胃腸炎などの感染、発熱、嘔吐、カロリー摂取不足、タンパク質摂取不足等の異化亢進により、血中アンモニア濃度が上昇しやすい。OTCD を含む尿素サイクル異常症の急性期治療で最も重要なのは、速やかに血中アンモニア濃度を低下させること

である。最も効果的な治療法は血液透析であり、血中アンモニア濃度が 250 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合、血液透析が考慮される。血中アンモニア濃度が 250 $\mu\text{mol/L}$ 未満の場合、タンパク異化抑制および薬物療法を行う。本例の高アンモニア血症発症時の血中アンモニア濃度は 250 $\mu\text{mol/L}$ 未満であったため、タンパク制限および薬物療法を選択した。タンパク異化抑制のため、高濃度ブドウ糖の輸液が必要となるが、24 時間から 48 時間を超えるタンパク質摂取の中断は、異化亢進により高アンモニア血症を増悪させる。そのため、48 時間以内に少量の必須アミノ酸を含んだタンパク質 (0.1–0.3 g/kg/day) を補充する必要がある。またタンパク制限に加えて薬物治療も必須である。アルギニンとシトルリンは、血中アンモニア除去の促進とタンパク異化抑制作用を有し、安息香酸ナトリウムとフェニル酪酸ナトリウムは alternative pathway を経由することで尿素排泄促進薬として作用する¹⁵⁾。本例では、タンパク制限と薬物療法により、比較的速やかに血中アンモニア濃度を下げることができた。

本例は、OTCD と診断後直ちに、肝臓移植の可能性について検討を行った。患児の母は、OTC 遺伝子変異保因者の可能性があり、父には心疾患の既往歴と肥満があったため、両親からの生体肝移植は困難と判断された。そのため脳死肝移植待機リストに登録することとなった。脳死肝移植待機リストの順位は脳死肝移植登録基準に基づき、年齢、血液型、医学的緊急性の 3 点で優先順位が決定される¹⁶⁾。血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例、高度のタンパク質摂取制限を必要とする症例は、肝移植の対象となる¹⁾³⁾。

本児は、新生児期に加え生後 3 か月時に高アンモニア血症を生じたことから、脳死肝移植患者待機リストの上位に位置付けられた。その結果、当院入院中にドナーが出現し、生後 4 か月で肝移植を行うことができた。肝移植は OTCD だけではなく、全ての尿素サイクル異常症に対し唯一の根治療法である。肝移植後は高アンモニア血症を起こすことはなく、タンパク質摂取制限や薬物治療が不要となる³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。早期の肝移植が推奨されてはいるが、移植後の合併症リスク等より、生後 3 か月以上または体重 5 kg が目安とされている⁵⁾。本邦における脳死肝移植の待機期間は、年齢を問わず平均で 1 年程度である¹⁹⁾。新生児発症の OTCD 男児に対する肝移植 (脳死肝移植、生体肝移植の両者を含む) までの期間は平均 7–12 か月である¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾。脳死肝移植については、ドナー出現まで待機期間の予測ができない。したがって、生体肝移植が困難な症例においては、生後早期の診断とそれに続く速やかな脳死肝移植患者待機リストへの登録により、移植期間の短縮を目指すことが重要である。

〈結論〉

本症例では、家族歴に基づき生後早期に OTCD と診断し、速やかに脳死肝移植待機リストに登録した結果、生後 4 か月で脳死肝移植を受けることができた。生体肝移植が困難な OTCD 患者において、出生後の迅速な診断により脳死肝移植までの期間短縮につなげることが可能となる。

〈開示事項〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本論文発表に当たり、家系図の記載も含めて保護者より文書による同意を得た。

〈著者役割〉

山田高史は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。佐野伸一朗は、症例の知的内容に関する校閲、論文執筆を行った。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社. 2019: 67–92.
- 2) 乾 あやの. 代謝性疾患による肝性脳症とその治療. 肝胆膵. 2019; 78: 433–440.
- 3) Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42: 1192–1230.
- 4) Summer ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110: 179–180.
- 5) Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J hum Genet*. 2019; 64: 833–847.
- 6) Goblin-Limballe S, Ottolenghi C, Rey F, et al. OTC deficiency in females: Phenotype-genotype correlation based on a 130-family cohort. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44: 1235–1247.
- 7) 松本志郎, 阿南浩太郎, 中村公俊. 尿素サイクル異常症. 小児内科. 2022; 54 増刊: 72–79.
- 8) 服部裕介, 城戸 淳, 中村公俊. 尿素サイクル異常症 (CPS 欠損症, OTC 欠損症など). 小児科診療. 2023; 86 増刊: 517–520.
- 9) Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11:116.
- 10) Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 410–416.
- 11) Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, et al. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int*. 2014; 56: 506–509.
- 12) Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, et al. Clinical manifestations, and growth of patients with urea cycle disorders in Japan. *J Hum Genet*. 2016; 61: 613–616.
- 13) ClinVer Miner. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu>, (最終参照 2024. 11.1).
- 14) 村山 圭, 伏見拓也. 先天代謝異常症 OTC 欠損症を中心に. 周産期医. 2016; 46: 83–86.
- 15) Brusilow SW, Valle DL, Batshaw ML. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet*. 1979; 2: 452–454.
- 16) 厚生労働省. 肝臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準 (令和 3 年 11 月 29 日適用). <https://www.mhlw.go.jp/content/000857517.pdf>, (最終参照 2024. 11.1).
- 17) Seker Yilmaz B, Baruteau J, Chakrapani A, et al. Liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective multicentre cohort study. *Mol Genet Metab Rep*. 2023; 37: 101020.
- 18) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44: 826–837.
- 19) 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. 移植希望者の待機年数. <https://www.jotnw.or.jp/explanation/07/05/> (最終参照 2024. 12.14).
- 20) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2023; 58: 339–355.
- 21) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44: 1311–1322.

Case Report

**Early Diagnosis and Prompt Waiting List Registration Leading to
Deceased-Donor Liver Transplantation in a 4-Month-Old Patient with
Ornithine Transcarbamylase Deficiency**

Department of Pediatric Diabetes and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital
Takashi YAMADA, Shinichiro SANO

Ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), a urea cycle disorder, is an X-linked metabolic disease characterized by a congenital deficiency of ornithine transcarbamylase, an enzyme predominantly expressed in the liver. This deficiency leads to the accumulation of toxic ammonia in the body due to impaired conversion of ammonia to urea, resulting in hyperammonemia, which can cause neurological damage and life-threatening conditions. We report a case of a male infant with a maternal family history of OTCD. Early investigations were initiated immediately after birth, as the patient was at high risk of the disease. On day 0, the patient developed hyperammonemia and was diagnosed with OTCD based on biochemical and genetic testing. Due to parental medical conditions, living-donor liver transplantation was not feasible, and the patient was registered on the deceased-donor liver transplantation waiting list. At 3 months of age, a second episode of hyperammonemia occurred, which prioritized his position on the waiting list. At 4 months of age, a brain-dead donor liver transplantation was successfully performed. This case represents an important example of how early postnatal diagnosis and prompt registration on the liver transplantation waiting list can shorten the time to transplantation in OTCD patients for whom living-donor liver transplantation is not feasible.

症例報告

バロキサビル（ゾフルーザ®）の即時型アレルギーの1例

A Case Report of Immediate Allergy to Baloxavir (Xofluza®)
Confirmed by Drug Provocation Test

浜松医科大学小児科学講座

中川 瑞, 犬塚 祐介, 加藤由希子, 安岡 竜平, 夏目 統

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Mizuki NAKAGAWA, Yusuke INUZUKA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

〈概要〉

バロキサビルは2018年に発売された新規の抗インフルエンザウイルス薬であり、即時型アレルギーの報告は少ない。12歳女児がインフルエンザA型に罹患した際、初めてバロキサビルを服用し、服用75分後に全身の膨疹と咳嗽が誘発された。2か月後に実施した皮膚プリックテスト（バロキサビル 10 mg/mL）は陰性だったが、薬物誘発試験（バロキサビル 40 mg）では、内服75分後に咳嗽、喘鳴、および全身の膨疹が出現し、即時型薬物アレルギーと診断した。本症例を通じて、バロキサビルが初回服用でも即時型アレルギー反応を誘発する可能性があることを周知する目的で報告する。

キーワード：抗インフルエンザウイルス薬、薬物アレルギー、薬物誘発試験

〈緒言〉

薬物アレルギーは、抗原に暴露されてから数分から数時間に症状が出現する即時型アレルギー反応と、数時間から数日後に症状が出現する非即時型アレルギー反応がある。また、即時型の機序の多くはIgE mediated であるが、non-IgE mediated を機序とする即時型反応も存在する。

小児の即時型薬物アレルギーは、食物アレルギーによる即時型反応に比べ頻度は低い。しかし、感冒時の膨疹出現時は、食物アレルギーだけでなく、食後の内服薬による即時型反応である可能性も考慮して診療を行う必要がある。一般的に、即時型薬物アレルギーを疑った場合の検査は、皮膚プリックテスト、注射薬の場合は皮内検査も行い、その後に薬物誘発試験（drug provocation test: DPT）に進む。薬物によっては、補助診断として特異的IgE検査が行える場合がある。また、好塩基球活性化試験（basophil activation test: BAT）も即時型薬物アレルギーの診断や鑑別に用いることができるが、non-

IgE mediated の機序の場合は陰性になる。そのため、いずれにしても確定診断にはDPTが必要となることが多い。

バロキサビルは2018年3月に発売開始となった抗インフルエンザウイルス薬で、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬である。インフルエンザウイルスのmRNA転写の初期段階を阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。しかしながら上市されて間もないため、即時型アレルギーが発生する頻度や機序は明らかになっていない。

今回、バロキサビルの初回内服で症状が誘発され、皮膚プリックテスト（skin prick test : SPT）は陰性であったが、DPTが陽性であったことから即時型アレルギーと診断した症例を報告する。

〈症例〉

12歳、女児

【既往歴】アレルギー疾患なし、バロキサビルの使用歴なし

【家族歴】薬物アレルギー歴なし、バロキサビルの使用歴なし

【現病歴】

2023年某日、発熱のため近医を受診し、迅速検査でインフルエンザAと診断された。そのため、バロキサビル 40 mg、L-カルボシステイン 500 mg、レ

2024年11月26日 受付, 2025年1月7日 受理
Corresponding Author: 中川 瑞
〒430-0929 静岡県浜松市中央区中央一丁目 1-1
TEL & FAX: 053-453-1111・053-401-0081
E-mail: mizuki19work@gmail.com

表 1 皮膚プリック検査結果

	平均径 (mm)
小麦粉液*	0
生マスカット	0
バロキサビル (10 mg/mL)†	0
L-カルボシステイン (500 mg/mL)†	0
レバミピド (100 mg/mL)†	0
ベポタスチンベシル塩酸塩 (10 mg/mL)†	0
陰性対照液*	0
陽性対照液 (ヒスタミン 10 mg/mL) *	6

* : アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」を使用.
† : 錠剤を注射用水で溶解.

バミピド 100 mg, ベポタスチンベシル塩酸塩 10 mg が処方された. 11:30-45 にうどん, レトルトカレー (メーカー不明), マスカット, パイナップルを摂取し, 食後に処方薬を全て同時に服用した. 12:15 に全身に膨疹と軽度の咳嗽が出現した. 13:00 に呼吸苦も出現したため救急車を要請した. 13:30 に前医へ搬送された際に, 全身の膨疹と鼻汁がありアドレナリン 0.3 mg を筋注され, 5 分後に症状は消退した. 2 か月後, 精査のため当院へ紹介された.

【検査所見】

血液検査は, 総 IgE 783 IU/mL, スギ特異的 IgE 43.1 UA/mL と感作はあったが, 小麦と ω 5 グリアジン特異的 IgE は <0.1 UA/mL であった. SPT は, 小麦, マスカット, 服用した薬物は全て陰性であった (表 1). そのため, 小麦とマスカットは自宅での再摂取, 服用した薬物は病院での DPT を行う方針とし, 保護者から書面での同意を取得した.

DPT は, まずカルボシステイン 500 mg 錠とレバ

ミピド 100 mg 錠をそれぞれ 1 錠で行った. 内服して 2 時間観察したがアレルギー症状は出現せず, 陰性と判定した. 次にバロキサビル 20 mg 錠を 2 錠 (計 40 mg) 内服した. 内服 1 時間 15 分後に咳嗽と wheeze が出現し, 1 時間 30 分後に症状が最も強くなったため, プロカテロール (10 μ g/回) を 1 回吸入し症状は消失した. 2 時間後から前頭部に膨疹が出現し, 2 時間 30 分後にレボセチリジン 2.5 mg を内服した. 3 時間 30 分後に皮膚症状は最も強くなり, 全身の約 8 割の面積に膨疹が出現した. その後は徐々に消退した (図 1). よってバロキサビルの DPT は陽性と判定した.

その後の方針は, バロキサビルの内服を禁止とした. また, バロキサビルの成分毎の SPT や BAT を検討したが, 製薬会社からの薬物提供や患者家族からの同意を得られず施行できなかった.

〈考察〉

本症例は, 本人や家族がバロキサビルの使用歴が無いにもかかわらず, バロキサビルによる即時型アレルギーを発症した小児例であった. 薬物アレルギーは感冒時の皮疹などとの鑑別が困難で誤診されていることが多いが, 本症例は DPT で確定診断に至ることができた. また SPT が陰性であっても, 食物アレルギーと同じく, 薬物への即時型アレルギーを鑑別に挙げ, 精査することが重要である.

本症例のバロキサビルによる即時型アレルギーの機序は non-IgE mediated の可能性があると考えた. その理由として, 1) バロキサビルの使用歴が無く感作相が想定されない, 2) バロキサビルは他の抗インフルエンザウイルス薬と構造が異なり交差反応が考えにくい, といった 2 つの理由が挙げられる. 1 つ目の感作源に関して, 本児やその家族はバロキサビルの使用歴がなかった. しかし, 今回初回

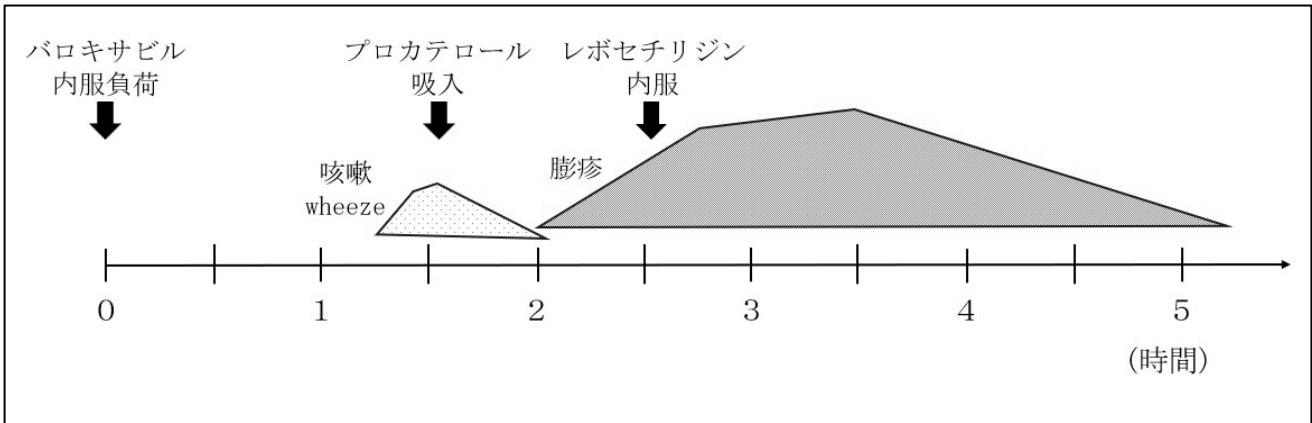


図 1 薬物誘発試験の症状経過
出現した症状と反応.

表 2 IgE mediated と non-IgE mediated の比較

	IgE mediated	non-IgE mediated	本症例
感作経路	あり	なし	なし
皮膚プリックテスト	陽性	陽性	陰性
皮内テスト	陽性	陽性	不可 (内服薬のため)
薬物誘発試験	陽性	陽性	陽性
好塩基球活性化試験	陽性	陰性	未実施 (同意得られず)
特異的IgE測定	陽性	陰性	不可 (検査が存在しない)

内服時に症状が誘発された。バロキサビルは 2018 年 3 月に発売されたが、2019 年 10 月に日本小児科学会から 12 歳未満の小児への使用を推奨しないと
する提言が発出された¹⁾。さらに、新型コロナウイルス感染症の流行に伴いインフルエンザの流行が減少した²⁾ことから、バロキサビルは 2020 年以降ほとんど使用されておらず、本人や家族が知らないうちに服用していた可能性は極めて低い。2 つ目の理由である抗インフルエンザウイルス薬の種類と構造については、バロキサビルの作用機序はキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害であり、他の抗インフルエンザウイルス薬と作用機序や構造が異なる³⁾。また、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害の作用機序を示す他の薬物は上市されておらず、抗インフルエンザウイルス薬以外にも交差反応を示す可能性がある構造の薬物はないと考えられる。よって感作源が不明であり、non-IgE mediated の可能性が高いと考えた。

即時型アレルギーには IgE mediated と non-IgE mediated があり、検査結果等に違いがある。non-IgE mediated の機序として知られているものは大きく分けて 4 つある。1 つ目は、筋弛緩薬やキノロン系抗菌薬をはじめ、さまざまな薬物の即時型アレルギーの機序として近年注目されている MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2) を介した機序である。2 つ目は、造影剤やワクチンなどの機序で知られる補体活性化関連の機序、3 つ目は、抗がん剤などで知られるサイトカイン放出反応、4 つ目は、NSAIDs で知られる COX1 阻害による機序である⁴⁾。IgE mediated と non-IgE mediated を大きく比較したものを表 2 に示す。non-IgE mediated であれば感作経路がなく、BAT や特異的 IgE 抗体検査が陰性といった特徴がある⁵⁾。本症例では感作経路がなく、non-IgE mediated の機序を疑っているが、BAT は同意が得られなかったため実施できず、特異的 IgE 抗体検査は検査項目が存在しない。もし BAT が陰性であれば、non-IgE mediated の可能性はより高くなると言えたが、今回は施行できなかった。ま

た、バロキサビルが MRGPRX2 を介した反応を誘発するかは検証された報告は、検索し得た範囲ではなかった。

本症例は、DPT が陽性にもかかわらず SPT が陰性であった。薬物アレルギーの皮膚検査では薬物毎に nonirritating concentrations が報告されており、それらを参考に検査を行う⁶⁾。しかし、バロキサビルのような新規薬物や、被疑薬になる頻度の少ない薬物は nonirritating concentrations が報告されていない。そのため、今回はバロキサビル 10 mg/mL で作成して健常者で偽陽性にならないことを確認した上で患児に SPT を施行した。しかしながら、これより高濃度のものが作成できるかは確認しておらず、SPT としては低濃度だったために偽陰性となった可能性は残されている。本来、SPT より皮内検査の方が感度が高いとされるが、内服薬では皮内検査を行えない。多く検討されているキノロン系抗菌薬や NSAIDs の即時型アレルギーであっても、SPT の感度は 49%、皮内検査の感度は 73.5%程度と報告されている⁷⁾。ただ、近年はさらに高濃度にして皮膚検査を行う方が良いかもしれないとする報告もある⁸⁾。いずれにしても、皮膚検査には限界があるため、最終的には SPT が陰性であっても DPT で確定診断を行う事が肝要である。

DPT での負荷量は再考すべきであった。既往での誘発症状は明確なアナフィラキシーの定義は満たさないものの、アドレナリンを投与されており、アナフィラキシーに準じて扱われるべき症状であった。アレルギー総合ガイドライン 2022 の薬物アレルギーの項では、内服負荷は 1 回量の 1/100 から開始し、1/10、1 回量と増量して負荷していくと記載されている⁹⁾。2024 年の薬物誘発試験に関する EAACI/ENDA の立場表明でも、重度でない皮膚症状のみの即時型アレルギーの場合は単回目標用量の 1/10、アナフィラキシーの場合は 1/100 から開始することを推奨すると記載されており⁹⁾、負荷量としてこれを採用すべきであったと考える。DPT 当時は感作源がなく、SPT が陰性であったことから、被

疑薬としては強く疑っていなかった点が反省点であり、「初回内服であっても原因薬物となりうる」ことを認識して DPT を計画することが重要と考えた。

Limitation として、バロキサビルの主成分のみでの DPT が施行できておらず、賦形剤 (乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク) による誘発の可能性は否定できない¹⁰⁾。また、バロキサビルの成分毎の BAT を検討したが、製薬会社からの薬物提供や患者家族からの同意を得られず施行できなかった。

〈結論〉

初回内服で症状が出現し、SPT が陰性であったが、DPT で確定診断に至ったバロキサビルの即時型アレルギーであった。初回内服であっても原因薬物となりうるため、鑑別に挙げ精査する必要がある。

〈謝辞〉

本症例報告の作成にあたり、アナフィラキシーの既往があるにもかかわらず薬物誘発試験にご同意いただいた患者さんとそのご家族に深く感謝申し上げます。

〈開示事項〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本症例報告は、2024 年 6 月 2 日に開催された第 158 回日本小児科学会静岡地方会で発表した内容を基に作成した。

〈著者役割〉

中川 瑞, 夏目 統は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った。犬塚祐介, 加藤由希子, 安岡竜平は, 症例の知的内容に関する校閲に貢献した。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会 予防接種・感染症対策委員会. 2019/2020 シーズンのインフルエンザ治療指針. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf, (最終参照 2024.11.13).
- 2) 厚生労働省／国立感染症研究所「Infectious Diseases Weekly Report Japan」. 2023 年第 47 週 (11 月 20 日～11 月 26 日): 通巻第 25 巻 第 47 号 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2023/idwr2023-47.pdf> (最終参照 2024.11.13).
- 3) 公益社団法人日本薬学会. 新規メカニズムを有する抗インフルエンザ薬の創製. MEDCHEM NEWS. 2019; 29: 75–81.
- 4) Bianchi A, Valluzzi R, Crisafulli G, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. Biomedicines 2024; 12: 527.
- 5) Kolkhir P, Ali H, Babina M, et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151: 410–412.
- 6) Gonzalez-Estrada A, Carrillo-Martin I, Garzon-Siatoya WT, et al. The Immediate and Delayed Maximal Nonirritating Skin Testing Concentrations of β -Lactam Antibiotics. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12: 3016–3024.
- 7) Singh SK, Bohara A, Rai T. Comparison of Sensitivities of Skin Prick and Intradermal Tests with Oral Rechallenge Test: A Prospective Interventional Hospital-Based Study. Indian J Dermatol. 2021; 66: 55–59.
- 8) Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024; 79: 565–579.
- 9) 日本アレルギー学会 (作成). アレルギー総合ガイドライン 2022. 東京: 協和企画, 2022.
- 10) 田中理子, 猪又直子, 松浦みどり, 他. ジェルカプセル感冒薬内服で発症した, ゼラチンによるアナフィラキシーショックの 1 例. アレルギー. 2014; 63: 1258–1264.

Case Report

**A Case Report of Immediate Allergy to Baloxavir (Xofluza®)
Confirmed by Drug Provocation Test**

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Mizuki NAKAGAWA, Yusuke INUZUKA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

Baloxavir, a new anti-influenza virus drug, was released in 2018. Reports of immediate allergic reactions are rare, and the underlying mechanism of allergy remains unknown. A 12-year-old girl with influenza A was administered baloxavir for the first time and developed a generalized urticarial rash and cough after 75 minutes. The skin prick test for baloxavir (10 mg/mL) yielded a negative result. However, a drug provocation test with baloxavir (40 mg) was conducted, and 75 minutes after dosing, the patient developed coughing, wheezing, and a generalized urticarial rash, leading to a diagnosis of immediate allergy. Despite the absence of prior sensitization, immediate-type allergy should be considered as a differential diagnosis, even upon the first administration.

症例報告

全般的発達遅滞，特徴的顔貌，心室中隔欠損症を呈した
9p トリソミーの1例

A case of 9p trisomy with global developmental delay,
dysmorphic facial features, and ventricular septal defect

浜松医科大学小児科学講座¹⁾, 浜松市発達医療総合福祉センター²⁾, 浜松医科大学医化学講座³⁾,
浜松医科大学浜松成育医療学講座⁴⁾

林 泰壽¹⁾, 遠藤 雄策^{2) 4)}, 織田 海秀¹⁾, 漆畑 伶¹⁾, 石垣 英俊¹⁾, 平出 拓也¹⁾
才津 浩智³⁾, 福田冬季子^{1) 4)}

¹⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine

³⁾Department of Biochemistry, Hamamatsu University School of Medicine

⁴⁾Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine

Taiju HAYASHI¹⁾, Yusaku ENDO^{2) 4)}, Kaishu ODA¹⁾, Rei URUSHIBATA¹⁾, Hidetoshi ISHIGAKI¹⁾,
Takuya HIRAIDE¹⁾, Hiroto Saito³⁾, Tokiko FUKUDA^{1) 4)}

〈概要〉

全般的発達遅滞と先天性心疾患，小奇形を呈する患児に対し全エクソーム解析を行い，コピー数解析プログラムおよび定量 PCR において 9 番染色体短腕のコピー数増加を同定した．染色体 G 分染法および SKY 法の結果から 9p トリソミーと診断した．9p トリソミーは 4 番目に頻度の高い常染色体トリソミーであり，発達遅滞，頭蓋顔面異形成，骨格異常，てんかんや脳形態異常などの中枢神経系異常，先天性心疾患などを呈する．9p トリソミーは，多くの場合，親の均衡型転座に由来する．しかし本例においては明らかな相互転座は認めず，*de novo* である可能性が高いと考えられた．原因不明の知的障害に多発奇形徴候を合併する場合は，G 分染法などで染色体の数的異常/構造異常を確認し，異常を認めない場合に網羅的遺伝子解析に進むというアルゴリズムが推奨される．

キーワード: 9pトリソミー，全般的発達遅滞，特徴的顔貌，全エクソーム解析，
コピー数多型 (Copy Number Variation: CNV)

〈緒言〉

染色体の数的異常による症候群の多くは発達遅滞を呈する．また次世代シーケンサー等を用いたゲノム解析技術の進歩に伴い，自閉スペクトラム症などの神経発達症患者においてコピー数多型 (Copy Number Variation: CNV) が数多く同定されている．

今回我々は，全般的発達遅滞と奇形徴候を有する患児に対し全エクソーム解析を行い，9p トリソミ

ーの診断に至った症例を経験したので報告する．

〈症例〉

【症例】4 歳 男児

【主訴】発達の遅れ，易刺激性，多動

【家族歴】父 36 歳，母 37 歳．血族婚なし，神経・筋疾患の家族歴なし，母の流産歴なし．

【周生歴】妊娠経過に特記事項なし．在胎 40 週 4 日 鉗子分娩で出生．出生体重 2654 g (<10 パーセントイル)，身長 50.0 cm，頭囲 32.0 cm．新生児仮死なし．日齢 2，心室中隔欠損症と診断され，NICU に入院した．

【発達歴】頸定 3 か月，寝返り 7 か月，独座 1 歳 5 か月，支持立位 1 歳 10 か月，有意語 未表出

2024 年 11 月 28 日 受付，2025 年 1 月 16 日 受理
Corresponding Author: 林 泰壽
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: thayashi@hama-med.ac.jp

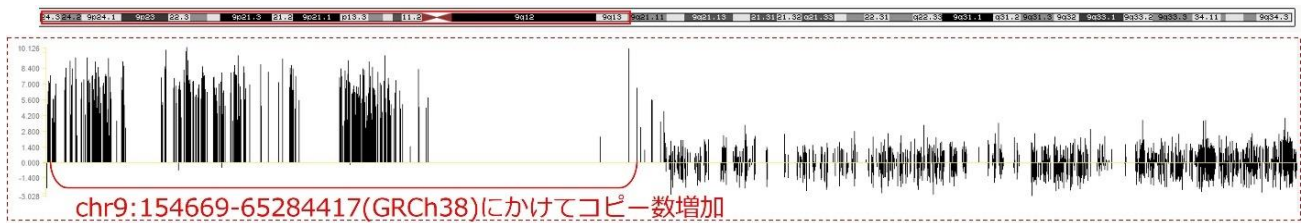


図 1 9番染色体のXHMM結果

9p24.3-9q21.11(chr9:154669-65284417(GRCh38))にかけて、コピー数増加を認めた。

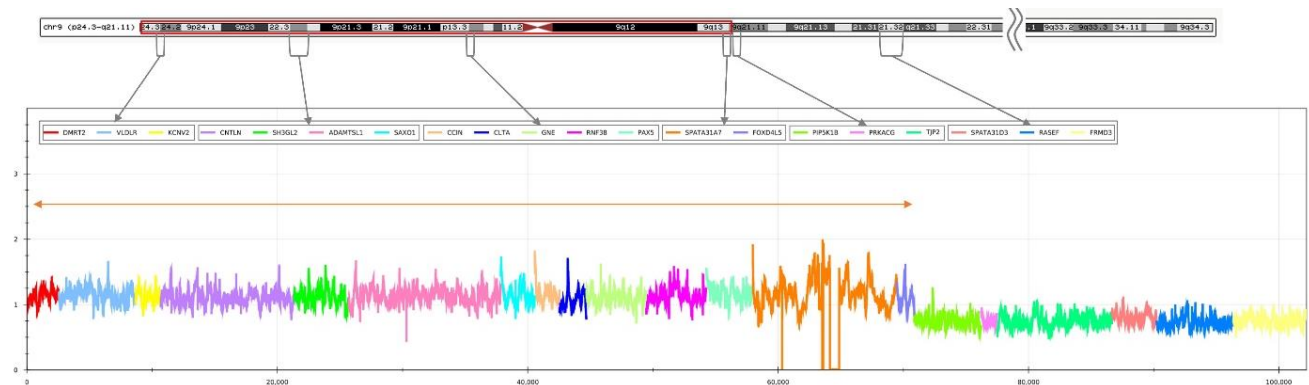


図 2 9番染色体上の遺伝子に関するjNord結果

9p24.3-9q21.11に位置する遺伝子では基線が上方にシフトしており、この領域の遺伝子のコピー数増加を示す結果が得られた。

【既往歴】心室中隔欠損症：生後 3 か月時に根治術を施行された。乱視。

【現病歴】NICU 退院後、頸定以降の運動発達に遅れがみられ、11 か月時点でも座位獲得せず、理学療法が開始された。

その後も独歩・有意語のいずれも未獲得で、かんしゃくや落ち着きのなさ、特徴的顔貌も認められた。3 歳 10 か月 家族が発達遅滞の精査を希望されたため、当院を紹介受診した。

【身体所見 (3 歳 10 か月時)】身長 92.0 cm (−1.86 SD)、体重 12.01 kg (−1.73 SD) 胸腹部に特記所見なし。顔貌：上向きの上口唇、上向きの鼻孔、幅広い鼻根部、耳介低位、疎な眉毛、内眼角贅皮、毛髪の低色素。四肢：両第 5 指、左第 3 趾、右第 4 趾の低形成。筋緊張：硬さ、被動性、伸展性いずれも正常。深部腱反射：亢進・減弱ともになし。行動：有意語はなく、指差しや手差し、視線により簡単な要求を伝える。落ち着きがなく、着席が困難。不満があると物を投げるなど、かんしゃくも見られる。

【検査所見】

【血液検査】

Na 140 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 104 mEq/L, Ca 9.7 mg/dL, P 4.3 mg/dL, BUN 9.8 mg/dL, Cre 0.25 mg/dL, TP 6.6 g/dL, Alb 3.9 g/dL, AST 26 IU/L, ALT 6 IU/L, LDH 208 IU/L, CK 39 IU/L

【新版 K 式発達検査】

2 歳 5 か月：全領域 DQ 41 (姿勢・運動 34, 認知・適応 44, 言語・社会 38)

3 歳 6 か月：全領域 DQ 31 (姿勢・運動 24, 認知・適応 33, 言語・社会 31)

【全エクソーム解析】

全エクソーム解析は、浜松医科大学の倫理審査委員会の承認を受け実施した (22-079)。目的と内容を患者両親へ文書を用いて説明し、書面にて同意を得た。患者とその両親の末梢血白血球からゲノム DNA を抽出した。患者に対してエクソーム解析を施行した。大阪大学・微生物病研究所・遺伝情報実験センターに委託し、Twist Exome 2.0 キット (Twist) を用いてキャプチャ後に、ライブラリを NovaSeq6000 (Illumina, 151bp) のペアエンドシーケンシングにてシーケンシングを行った。バリエントコールは DeepVariant を用いた。

Matched Annotation from NCBI and EMBL EBI (MANE) 遺伝子のタンパク翻訳領域は 98.8%が 20 リード以上でカバーできており、解析精度は十分であった。一塩基置換や、サイズの小さな挿入欠失によるバリエントには、病的なものは認めなかった。CNV 解析プログラムである XHMM および jNord において、9p24.3-9q21.11 に 65.1 Mbp のコピー数増加を同定した (図 1・2)。Loss of heterozygosity を評価

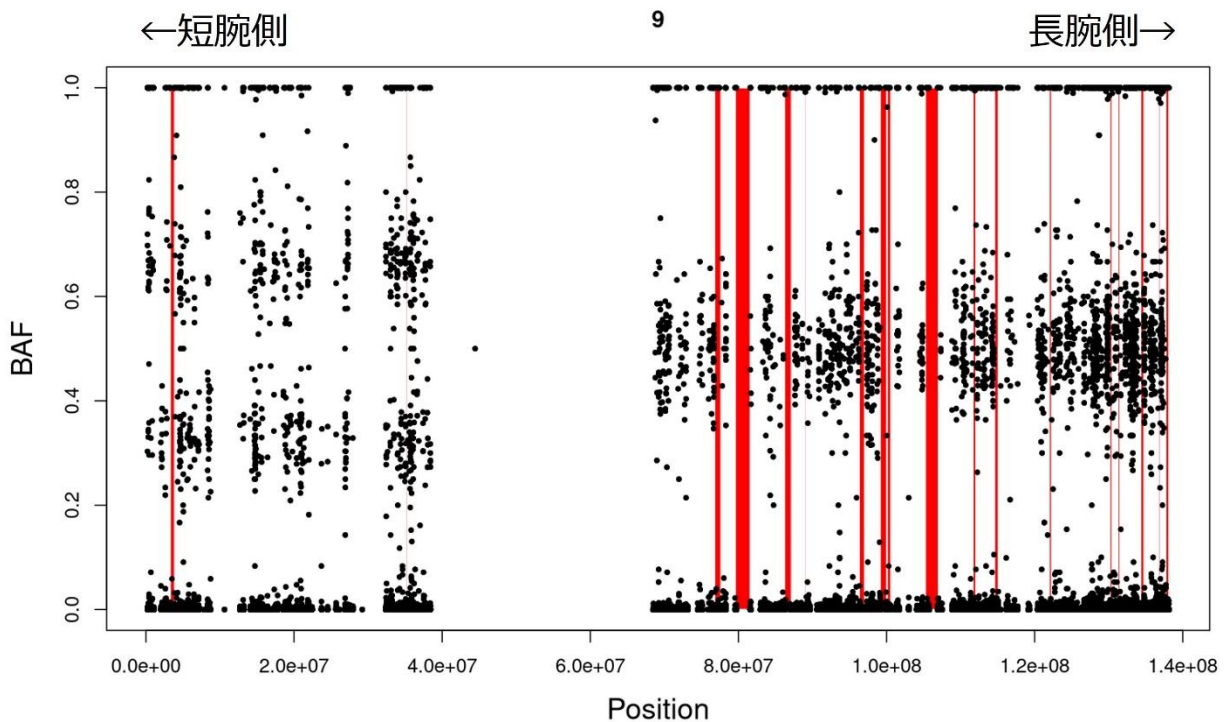


図 3 9番染色体のH3M2結果

9番染色体短腕のB-allele-frequency (BAF) は、0-1/3付近-2/3付近-1とほぼ均等な間隔で4群にわかれてプロットされていた。BAF=対立遺伝子(B)のリード数 / その位置にマップされたリード総数 (coverageの深さ)。

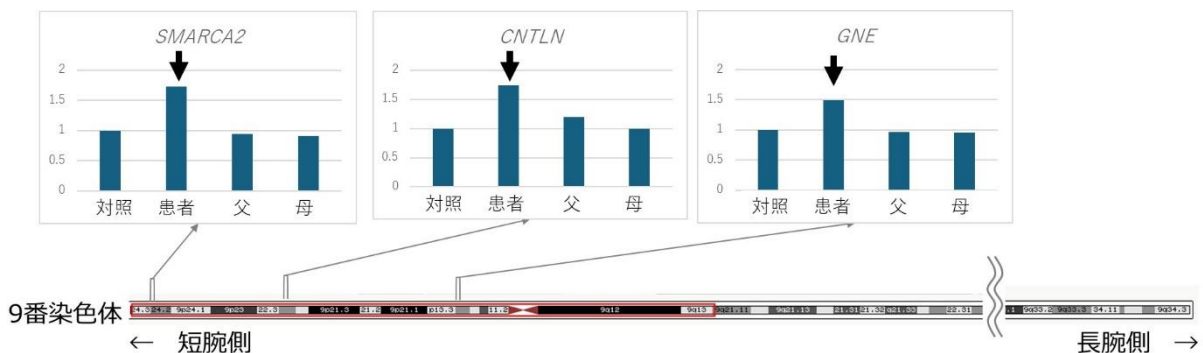


図 4 定量PCR

コピー数解析プログラムでCNVが疑われた9番染色体の領域について、患児および両親の検体を用いて実施した定量PCR結果を示す。患児においてのみ、当該領域の約1.5倍のコピー数増加を認めた。

するH3M2では、9番染色体短腕のB-allele-frequency (BAF) は、ほぼ均等な間隔で4群にわかれてプロットされており、9p トリソミーの可能性が疑われた (図3)。

コピー数解析プログラムでCNVが同定された領域について、患者および両親の検体を用いて定量PCRを行うと、患者においてのみ約1.5倍のコピー数増加を認めた (図4)。

[染色体検査]

重複領域や染色体構造の確認のため染色体G分染法を実施した。核型は47, XY, add(9)(q21.2)であった (図5)。Spectral karyotyping (SKY) 法では、過剰染色体には9番染色体以外の他染色体の関与は認められず、明らかな相互転座はなかった (図6)。

患児の臨床症状は9pトリソミーの既報 (表1) とよく合致しており、本例の原因であると診断した。

なお、本症例の報告については家族に説明を行い、書面で同意を得た。

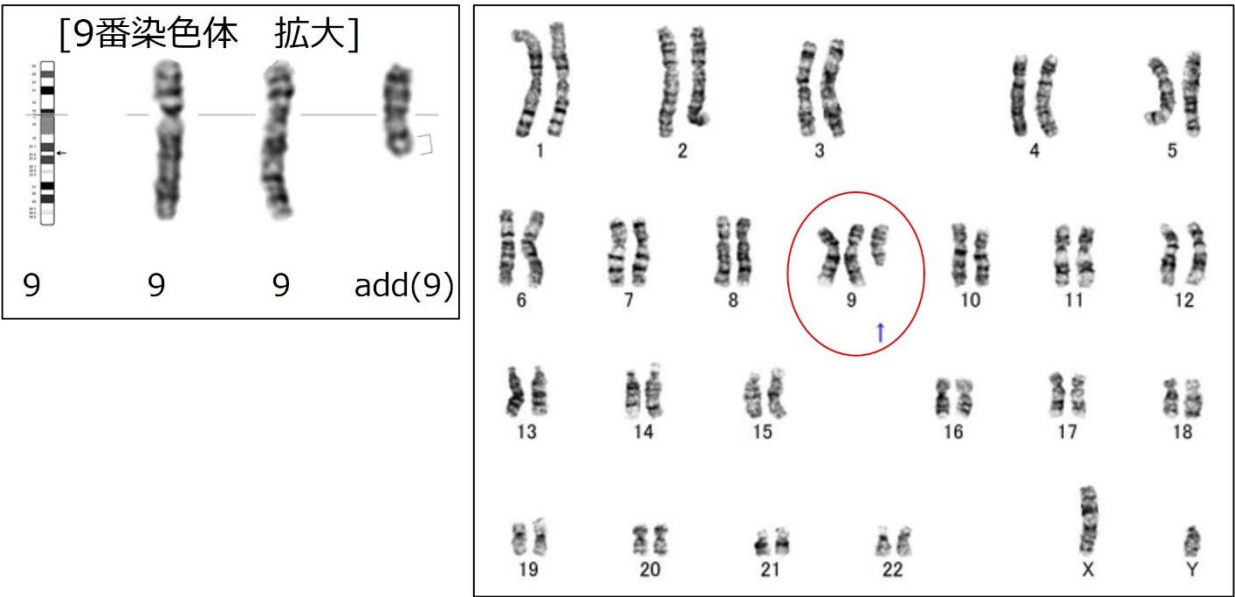


図 5 染色体G分染色法結果

9q21.2以降の長腕末端が欠失し，由来不明の付加断片を有する過剰染色体を認めた（47，XY，add(9)(q21.2)）。

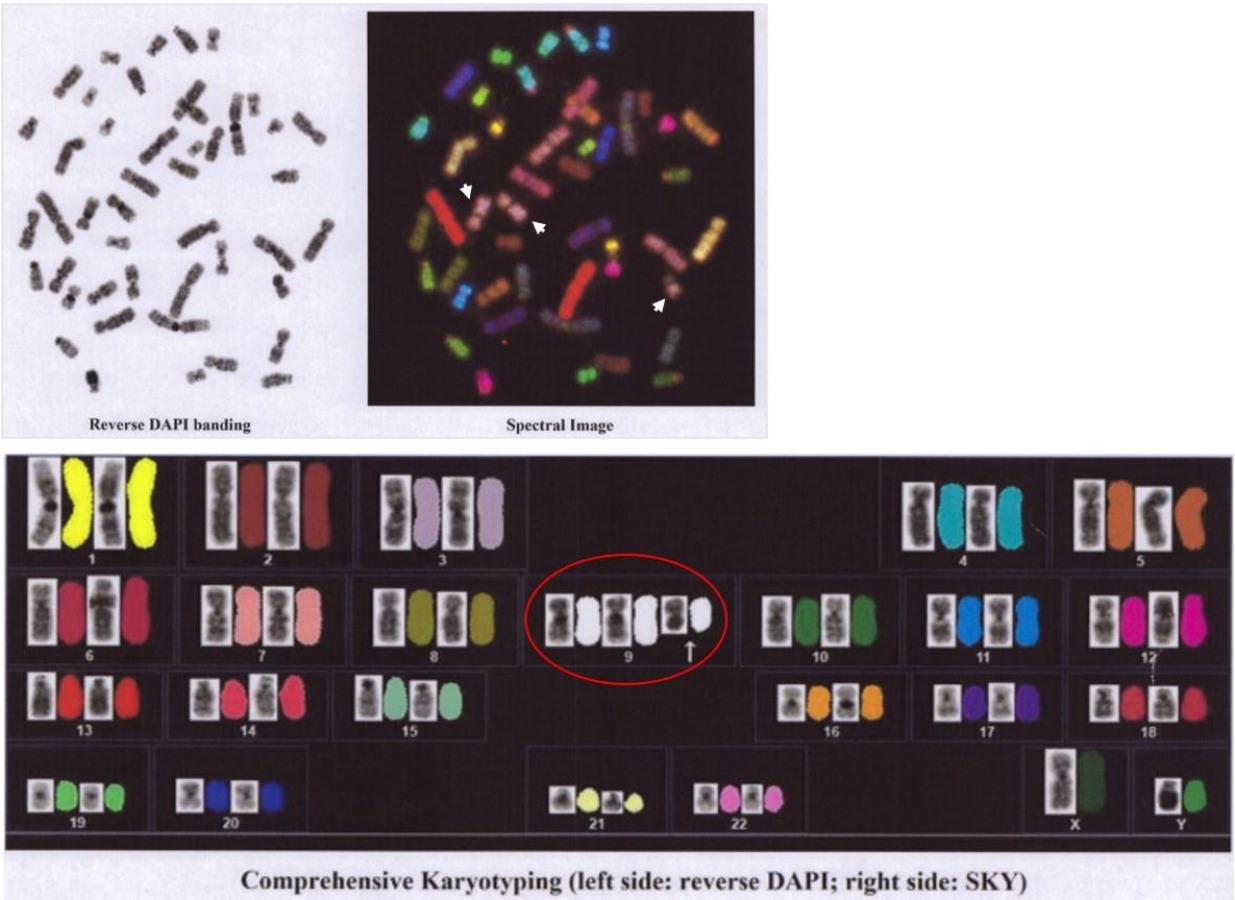


図 6 染色体Spectral karyotyping (SKY) 法結果

過剰染色体には，9番染色体以外のお他染色体の関与は認められない。

表 1 9p トリソミーの臨床症状および頻度¹⁾

症状	頻度(%)
低身長	99
骨年齢遅延	99
球状の鼻尖	95
下向きの口角	95
短指症	90
斜指症	90
中指節骨短縮症	90
言語障害	90
単一手掌屈曲線	80-95
思春期遅発症	70-90
斜視	70-80
短い人中	70-80
眼間開離	70-80
耳介低位	70-80
小短頭症	70-75
指骨低形成	70-75
小さな爪	70-75
眼球陷入	60-70
眼瞼裂斜上/斜下	60-70
高口蓋	60-70
短頸、翼状頸	60-70
筋緊張低下	60-70
低出生体重児	50-70
脊柱後弯症	60
脊柱前弯症	60
知的障害	60
股関節脱臼	30-40
大脳低形成	<30
小脳低形成	<30
脳室拡大	<30
脳梁低形成/脳梁欠損	<30
脈絡叢嚢胞	<30
てんかん	<30
先天性心疾患	25
心室中隔欠損症	25
Ebstein奇形	10-20
動脈管開存症	10-20
口唇口蓋裂	5
内眼角贅皮	NS
薄い上口唇	NS
小顎症、下顎後退	NS
小陰茎	NS
腎奇形	稀
臍ヘルニア	稀

文献 1 Table1 を元に作成. NS, not specified.

〈考察〉

9p トリソミーは、21, 18, 13 トリソミーに次い

で 4 番目に頻度の高い常染色体トリソミーを占める。その症状は、発達遅滞、頭蓋顔面異形成、骨格の異常、中枢神経の異常（脳形態異常、てんかんなど）、先天性心疾患を特徴とし、稀に腎奇形も合併する（表 1）。その臨床的重症度は 9p の重複セグメントのサイズと関連しており、表現型の重要な領域が 9p22-p24 にあることが示唆されている¹⁾。

9p22-p24 に含まれる概念の確立されたヒトの疾患関連遺伝子は、UCSC Genome Browser database（<https://genome.ucsc.edu>）や Clinical Genome Resource (ClinGen)（<https://www.clinicalgenome.org/>）に基づく 11 個である。うち、発達遅滞や奇形徴候を呈しうる疾患の原因遺伝子としては *FREMI*, *GLDC*, *KANK1*, *MPDZ*, *NFIB*, *RIC1*, *SMARCA2*, *VLDLR* があるが、ClinGen で重複感受性があると評価されているものはなく、これらの遺伝子の重複が 9p トリソミーの症状とどのような関連があるのかは不明である。なお 9p トリソミーの既報では、Lizeth らが 9p22-p24 に含まれる *GLDC*, *C9orf66*, *DOCK8*, *FOXD4*, *C9orf72*, *KANK1* と神経発達症との関連について言及している²⁾。また Eleanor らは神経発達症患者集団において 9p 上の遺伝子の CNV を調査し、9p22-p24 内では *BNC2*, *CDC37L1*, *NFIB*, *PSIP1*, *PTPRD*, *RFX3*, *RPS6*, *SMARCA2*, *UHRF2* の 9 遺伝子でコピー数増加を確認しており、これらの遺伝子のコピー数増加と神経発達症との関連を示唆している³⁾。

また本症例は、重複領域に 9q の一部を含んでいた。重複領域に 9q を含む 9p トリソミーの既報²⁾⁴⁾と比較すると、知的障害や神経発達症、特徴的顔貌、四肢の小奇形など、本症例と一致する症状が多くみられた（表 2）。

9p トリソミーは、部分トリソミーを含め 150 件以上の報告があり、多くの場合、親の相互転座に由来する。de novo の 9p トリソミーは稀であるが、25 例の報告がある⁵⁾⁶⁾。本症例はセントロメアを挟んだ 9 番染色体短腕端部から長腕近位部の重複である。このような大きな重複は、過剰染色体が相互転座由来であった場合、一般的な隣接 1 型分離による不均衡転座では起こりえず、3:1 分離形式によって生じる。3:1 分離形式の場合、より微細な重複が過剰染色体の長腕端部に合併する⁷⁾。

本症例では当初、全エクソーム解析では端部の微細な重複を検出できていない可能性も考えられた。しかし染色体 G 分染法および SKY 法は、他の染色体との相互転座は否定的な結果であり、本症例は de novo に発生した 9p トリソミーの可能性が高いと考えられる（なお両親の染色体検査は実施していないが、両親のいずれにも明らかな症状・既往症がなく、相互転座のない過剰染色体が検出される可能性は極めて低いと考えられる。一方で、9p トリソミーモ

表 2 本症例と重複領域に 9 番染色体長腕の一部を含む 9p トリソミーの既報との比較

	本症例	Lizeth Martínez-Jacobo, et al. ²⁾	Nataline B. Kardon, et al. ⁴⁾
核型	47,XY,add(9)(q21.2)	47,XX,+mar.arr9p24.3q21.11 (46587-69 186399) × 3	47,XY,+der(9)(pter-q13)
由来	<i>de novo</i> ?	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>
性別	M	F	M
神経発達症	知的障害: DQ 31 (3歳6か月) 多動	学習障害、自閉症スペクトラム症	知的障害: DQ53 (1歳2か月時)
低身長	(-)	(-)	(-)
小頭症	出生時 (-)	N/A	(-)
顔貌	疎な眉毛、内眼角贅皮 上向きの鼻孔、幅広い鼻根部 耳介低位、上向きの上口唇 毛髪の低色素	耳介低位、球状の鼻 下向きの口角、高口蓋 小顎症、短い首	深い眼窩、眼間開離 耳介低位、突出し回旋した耳介 球状の鼻、高口蓋 下向きの口角
先天性心疾患	心室中隔欠損症	(-)	N/A
四肢の異常	手指、足趾の低形成	短指症	爪形成不全、手指骨形成不全 弯指症、手指拘縮 単一手掌屈曲線、内反尖足 足趾の重なり
泌尿生殖器	(-) ※腹部画像検査は未実施	夜尿症	尿道下裂
その他	乱視		

N/A, Not Available.

ザイクの場合、知的障害を有さず特徴的顔貌など軽微であったり偶発的に発見されたりする報告もある^{8) 9)}。両親の詳細な診察は行っていないが、いずれかに軽微な奇形徴候が存在する場合には低頻度モザイクを有する可能性がある)。

全エクソーム解析においても、XHMM 等によるデータの二次解析により、CNV の検出は可能である。ただし現在の主流の手法であるショートリードシークエンスでは、切断点における遺伝子間の距離が離れている場合の正確なサイズ同定や、重複のコピー数の確証が困難であるといった欠点もある¹⁰⁾。また全エクソーム解析は現時点では研究の一環として行われているものであり、どの医療機関からも必ずしも依頼できるとは限らない。本症例のように、周産期異常のない原因不明の知的障害と小奇形が多発している症例では、G 分染法などで染色体の数的異常/構造異常を確認し、異常を認めない場合に網羅的遺伝子解析に進むというアルゴリズムが推奨される。

〈結論〉

発達遅滞と奇形徴候を呈する男児に対し全エクソーム解析を行い、9p トリソミーと診断した。9p トリソミーは頻度の高い常染色体トリソミーであるが、特徴的顔貌、中枢神経系異常、先天性心疾患などを示す臨床症状はあまり知られていない。アレイ CGH 検査や CNV 解析プログラムにより、本疾患のような CNV を原因とする疾患の診断率が向上する。また染色体検査を組み合わせることにより、両親の相互転座など、次子への遺伝カウンセリングにおいても有用な情報を得ることが可能である。

〈開示事項〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本論文の要旨は、第 82 回静岡小児神経研究会 (2024 年 11 月 16 日、静岡市) にて発表した。

〈著者役割〉

林 泰壽は、論文の構想、デザイン、データの分析および解釈、論文執筆を行った。福田冬季子は、論文のデザイン、データの収集・分析および解釈、症例の知的内容に関する校閲に貢献した。遠藤雄策は、データの収集および症例の知的内容に関する校閲に貢献した。織田海秀、漆畑 伶、石垣英俊、平出拓也、才津浩智は、データの分析および解釈、症例の知的内容に関する校閲に貢献した。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) Cammarata-Scalisi F. Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description. Arch Argent Pediatr. 2019; 117: e473–e476.
- 2) Martínez-Jacobo L, Ortiz-López R, Rizo-Méndez A, et al. Clinical and molecular delineation of duplication 9p24.3q21.11 in a patient with psychotic behavior. Gene. 2015; 560: 124–127.
- 3) Sams EI, Ng JK, Tate V, et al. From karyotypes to precision genomics in 9p deletion and duplication syndromes. HGG Adv. 2021; 3: 100081.
- 4) Kardon NB, Salwen HR, Krauss MA, et al. De novo Trisomy 9pter leads to q13. Hum Genet. 1977; 37: 149–153.
- 5) Leone PE, Pérez-Villa A, Yumiceba V, et al. De

- Novo Duplication of Chromosome 9p in a Female Infant: Phenotype and Genotype Correlation. J Pediatr Genet. 2019; 9: 69–75.
- 6) 山本俊至. 9p トリソミー. 小児診療. 2009; 72 増刊: 11.
- 7) 日本人類遺伝学会: 臨床細胞遺伝学認定士制度. 染色体異常をみつけたら 均衡型相互転座. <http://www.cytogen.jp/index/pdf/03-a.pdf>, (最終参照 2024.10.31) .
- 8) Petty EM, Gibson LH, Breg WR, et al. Mosaic dup (9p) diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). Am J Med Genet. 1993; 45: 770–773.
- 9) Cuoco C, Gimelli G, Pasquali F, et al. Duplication of the short arm of chromosome 9. Analysis of five cases. Hum Genet. 1982; 61: 3–7.
- 10) 岡崎哲也, 難波栄二. 遺伝子解析法の種類と特徴. 小児内科. 2022; 54: 259–263.

Case Report

A case of 9p trisomy with global developmental delay, dysmorphic facial features, and ventricular septal defect

¹⁾Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine

³⁾Department of Biochemistry, Hamamatsu University School of Medicine

⁴⁾Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine
Taiju HAYASHI¹⁾, Yusaku ENDO^{2) 4)}, Kaishu ODA¹⁾, Rei URUSHIBATA¹⁾, Hidetoshi ISHIGAKI¹⁾,
Takuya HIRAIDE¹⁾, Hirotomo SAITSU³⁾, Tokiko FUKUDA^{1) 4)}

We performed whole exome sequencing on a patient with global developmental delay, congenital heart defects and dysmorphic features, and identified a copy number gain on 9p using a copy number analysis program and quantitative PCR. Based on the results of his chromosomal G-banding and SKY analysis, we diagnosed him with 9p trisomy. 9p trisomy is the fourth most common autosomal trisomy and is typically associated with developmental delay, craniofacial dysmorphism, skeletal abnormalities, central nervous system disorders such as epilepsy and brain malformations, and congenital heart defects. This condition often results from a balanced translocation in one parent; however, no apparent reciprocal translocation was observed in our patient, suggesting a de novo origin. In cases of multiple dysmorphic features in patients with unexplained mental retardation, it is advisable to confirm chromosomal numerical and structural abnormalities by G-banding or other methods, and to proceed with comprehensive genetic analysis if no abnormalities are found.

症例報告

鉗子による分娩時角膜損傷

Corneal trauma of neonate caused by forceps delivery

浜松医科大学 周産母子センター¹⁾, 地域周産期医療学講座²⁾

大石 彰¹⁾, 竹林 寛史¹⁾, 園田 峻也¹⁾, 瀬川 祐貴¹⁾, 上野 大蔵²⁾, 飯嶋 重雄²⁾

¹⁾Maternal-Fetal and Neonatal Care Center, ²⁾Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine
Hamamatsu University School of Medicine

Akira OHISHI¹⁾, Hiroshi TAKEBAYASHI¹⁾, Syunya SONODA¹⁾, Yuki SEGAWA¹⁾,
Daizo UENO²⁾, Shigeo IJIMA²⁾

〈概要〉

新生児が生直後から角膜混濁を生じていることは稀である。緑内障等の先天異常の他に鉗子による分娩時角膜損傷も鑑別に挙がる。しかし、生後早期に角膜損傷と診断し急性期の経過を記載した報告はない。

症例は日齢 3 の新生児、在胎 41 週 6 日に体重 3,340 g で鉗子分娩により出生した。日齢 2 に看護師が左角膜の混濁に気づき、日齢 3 に小児科医が診察した。眼科医の診察を受けるため当院に転院した。左角膜は高度に混濁していて、Descemet 膜は角膜の縦方向に損傷していた。額眉上方に鉗子痕を認めたが、眼瞼には損傷がなかった。眼圧正常であることも合わせて、鉗子による分娩時角膜損傷と診断された。日齢 6 にはかすかな白い縦線を残して混濁は急速に消退した。

分娩時角膜損傷による混濁は自然軽快することが多いが、角膜の変形が残り将来弱視に繋がると言われている。正確な診断と視機能経過観察を受けるため、角膜混濁が軽快していても速やかに眼科医へ紹介すべきである。

キーワード: 鉗子分娩, 新生児, 角膜混濁, 角膜損傷

〈緒言〉

新生児期から角膜混濁を認めることは稀であり、発生数は約 3/100,000 出生とも言われる¹⁾。原因として、先天的な要因と後天的な要因すなわち外傷が挙げられ、治療内容や経過観察方針が異なるが、それぞれのどのような時間の単位で発症し変化していくのかの自然経過について詳細に記載した報告はない。

産科医や眼科医の間では、古くから鉗子分娩の合併症として知られているが²⁾⁴⁾、新生児を診る小児科医の間では、分娩時角膜損傷の自然経過はあまり知られていない。分娩時角膜損傷は、鉗子による眼球圧迫が原因で生じる。一般的には眼瞼に圧迫痕がある症例で生じやすいと言われているが、鉗子分娩

全例を調査した報告はないため、真の角膜損傷の発生頻度は不明である。混濁は生後早期に出現して自然軽快するため、新生児期早期の診察で気づかない場合は、角膜損傷の診断に至らない症例も多く存在すると想像される。

新生児期早期は開眼していることが少なく、開瞼器をかけてまで診察をすることはないため、眼の観察自体が難しい。よって、多くの小児科医にとって新生児の眼の診察は、まず診ることが難しく、診察で異常を認めた場合にも、どの程度の緊急度があるのか、いつまでにどの施設で診察を受けるのか判断が難しい。

本症例では、新生児期早期に角膜混濁に気づかれ、小児眼科医による迅速な診察によって、鉗子による分娩時角膜損傷との確定診断とその後のフォローアップにつなげることが出来た。角膜混濁の出現と消退の様子も提示しながら、発見時の対応についての考察を含め報告する。

2024 年 11 月 28 日 受付, 2025 年 1 月 7 日 受理
Corresponding Author: 大石 彰
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312
E-mail: a-ohishi@hama-med.ac.jp

〈症例〉

母体は 1 妊 0 産, 自然妊娠で妊娠経過に特記すべき事項はなかった. 児は, 開業産婦人科クリニックで Oxytocin を投与し促進して鉗子分娩で出生した. 在胎 41 週 6 日, 出生体重 3,340 g, 羊水混濁著明であり, 酸素投与と口腔内吸引を繰り返して皮膚刺激をすることで啼泣が出現, 生後 3 分の時点で筋緊張良好であり肺の聴診所見は良好であった. Apgar score 1 分 6 点/ 5 分 8 点. 日齢 2, 看護師によって左角膜が混濁していることに気づかれ, 産科医師に報告の上, 翌日齢 3 に予定されていた小児科診察を受ける方針となった. 小児科診察で左角膜の混濁を認め, 鑑別と早期介入の必要性を見極めるために, 常勤の小児眼科医がいる浜松医科大学周産母子センターへ転院した.

転院時の体重は 3,278 g で, 全身状態良好であった. 胸腹部理学的所見に特記すべき異常は認めなかったが, 左額眉上方に鉗子痕を認めた. 眼瞼には鉗子痕を認めなかったが, 開眼時に左角膜は混濁しており, 外側眼球結膜に出血を認めた (図 1). 右眼球に混濁など異常は認めなかった.

日齢 4 に眼科医の診察を受けることができた. 眼圧は右 16/ 左 12 mmHg (正常値 10–21 mmHg), 角膜横径は左右とも 9.5 mm (正常 10 mm), フルオレセイン染色陰性であり角膜表面損傷はないが, 結膜に軽度浮腫を認めた.

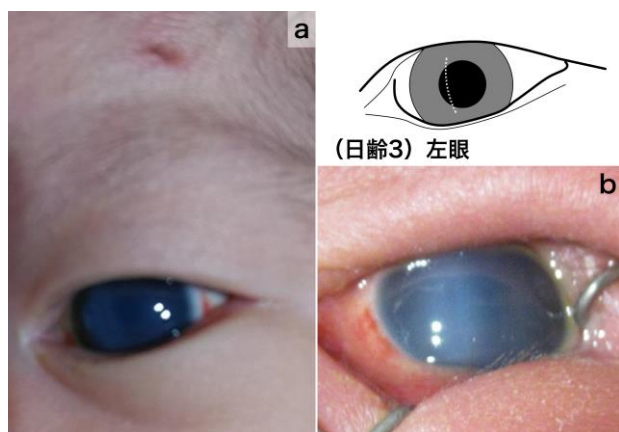


図 1 転院時診察所見 (左眼)

- a: 外観—瞳孔・虹彩は不明瞭化しており, 額に鉗子痕を認めるが眼瞼にはない. 外側眼球結膜出血も認める.
b: 開眼時所見—角膜は白色に混濁している.

眼圧正常であることから先天緑内障は否定され, Descemet 膜が眼球の縦方向に損傷していることが決め手となり, 鉗子による分娩時角膜損傷との診断に至った. 角膜の混濁は日齢 3 をピークに急激に改善し, 日齢 7 にはほとんど観察できなくなった (図 2). 眼科外来で定期的に視力を測定しながら経過観察する方針とし退院した.

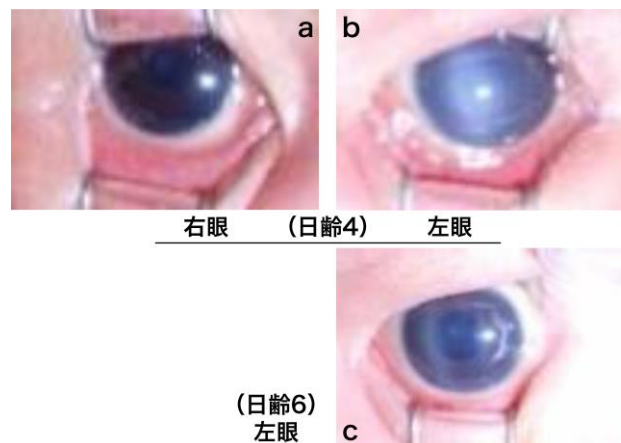


図 2 眼科診察所見

- a: 日齢 4 右眼. b: 日齢 4 左眼—縦方向の線状角膜混濁を認める. c: 日齢 6 左眼—混濁は急速に消退し縦線が残存している.

退院後生後 8 ヶ月の時点で, 両眼を使って固視・追視が可能である. 細隙灯顕微鏡 (スリットランプ) で観察すると角膜に縦線の損傷が薄ら見えるが, 肉眼的には分からない程度である. 乳幼児の視機能上の問題をスクリーニングする Spot Vision Screener[®] では左眼のみ乱視が疑われるとの判定であり, 本機器は 3 才未満の児は屈折異常の検出に偽陽性が多いとされているため参考程度ではあるが⁵⁾, 角膜の変形が疑われる.

〈考察〉

本症例から, 以下の 3 点が教訓として得られる.

- ① 眼瞼に鉗子痕がないにもかかわらず角膜損傷が生じていた.
- ② 損傷を受けた角膜の混濁は, 生後急激に出現し素早く消失するため, 診断が難しい.
- ③ 角膜混濁は, 将来的に弱視に繋がる分娩外傷によるものや早期に介入が必要な緑内障によるものが鑑別に挙がるため, 眼科医によるフォローアップを受けることが望ましい.

分娩角膜損傷＞

分娩時角膜損傷は, 鉗子が眼にかかって眼球が圧迫されることによって生じる. これを示唆する所見として, 眼瞼の腫脹・出血斑・結膜浮腫・結膜下出血を伴う事が多いとされている. 角膜の内側には 3 μm と極薄い Descemet 膜が存在し, 角膜実質を裏打ちして実質の水を前房水側にくみ出して透明度を維持するはたらきをしている (図 3 b). 鉗子によって眼球が圧迫されると, この Descemet 膜が損傷して (図 3 c-1) 角膜実質内に前房水が流入, 浮腫を生じる結果として角膜が混濁する (図 3 c-2)⁶⁾. 鉗子による損傷は左前後頭位で出生してくる関係で左眼に多く, 通常は片側性であり, Descemet 膜の破裂

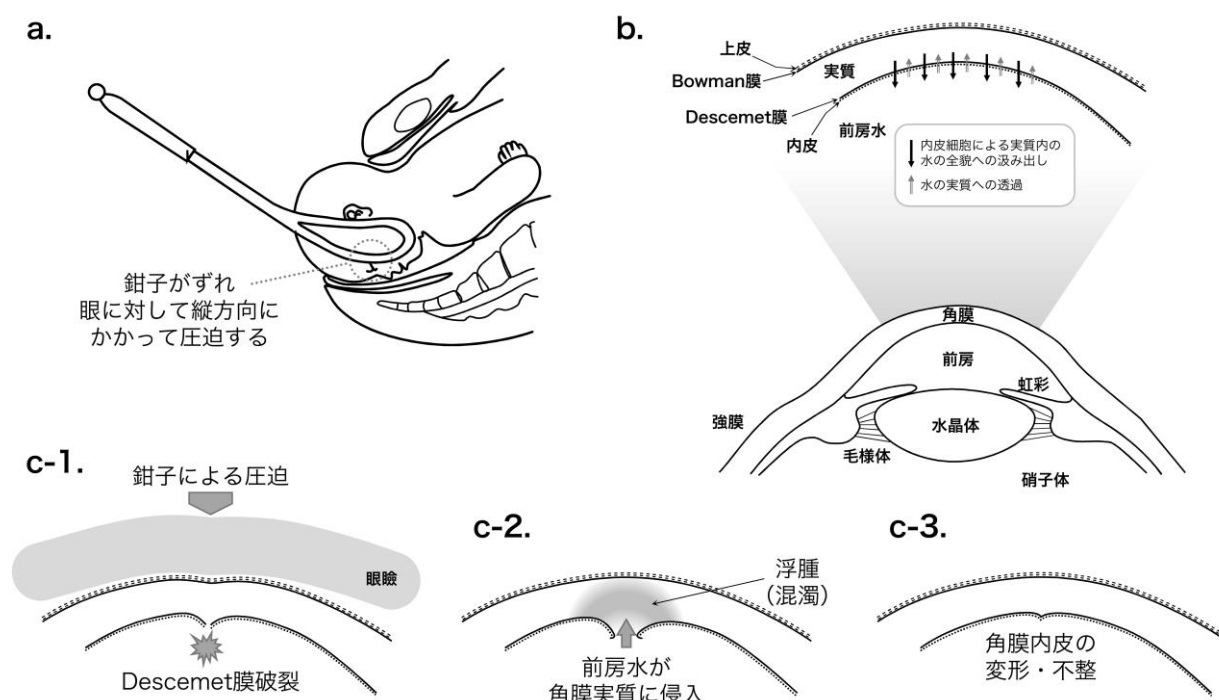


図 3 鉗子による分娩時角膜損傷のメカニズム

a: 鉗子分娩—鉗子は顔に対して縦方向にかかる。b: 前眼部と角膜の構造—Descemet膜は成人で10 μm , 小児で3 μm .
c-1: 鉗子が眼瞼の上から眼球を圧迫することにより, 角膜が変形してDescemet膜が破裂。c-2: 破裂部から角膜実質に前房水が流入し混濁。c-3: 修復後も角膜内皮に変形・不整が残って屈折異常を来す。

は角膜中央寄りで鉗子の当たる方向に一致して経線(縦)方向に生じることが多い(図3a)³⁾。本症例では眼瞼に鉗子痕がないにもかかわらず角膜損傷が生じていたが, 眼瞼に圧迫痕を残すほどではない外力でも眼球に圧迫の力が加わり, Descemet膜が損傷したものと推測した。

鉗子分娩は, 吸引分娩・帝王切開と並び産科医に必要とされる急速墜娩の一つである。吸引分娩では頭皮損傷や帽状腱膜下血腫が, 鉗子分娩では頭蓋骨骨折や顔面神経麻痺などの新生児合併症が起こりうる。吸引分娩は近年増加傾向であるが, 児頭牽引力がより確実に迅速なのは鉗子分娩で, 頭蓋内への圧力は増大しないとされている。経膈分娩を実施する以上, 鉗子分娩を無くすことはできない⁷⁾。小児科医としては, 鉗子分娩実施による角膜損傷を常に念頭に新生児診察をし, 異常を発見したときには適切な対応をすることが求められる。

角膜混濁の経過>

角膜の混濁は, 本症例で認めたように損傷後速やかに生じるが, Descemet膜の修復機転がはたらくことで自然軽快し消失する。その時間について明確に記載した文献はないが, 本症例では数日から1週間の経過で混濁は目に見えて改善した。角膜内皮機能が著しく低下した場合は, 混濁の改善に時間がか

かって水疱性角化症を来し, 高張食塩水点眼・ステロイド点眼が試みられ, Descemet膜が剥離した場合には外科的処置や角膜内皮移植に至る症例もある⁴⁾⁸⁾⁹⁾。

角膜混濁が速やかに消失すれば乳幼児期の形態覚遮断による弱視にはならないが, Descemet膜損傷が治癒する段階で瘢痕を生じ角膜に変形が残る(図3c-3)。その結果, 将来的には高度角膜乱視となり弱視に至るとされている⁶⁾⁸⁾。これに対し, ハードコンタクトレンズを装用して角膜変形を防いだり視能訓練をしたりすることで, 屈折異常弱視を予防する試みがなされる。

角膜混濁の鑑別>

初診時, 角膜混濁については以下のように考えた。

i) 先天異常なら, 通常片側性ではなく両側性のことが多いのではないか, ii) 分娩損傷で角膜が混濁するにしても, 日齢2で真っ白になるほど早く出現するのだろうか, iii) 眼瞼に鉗子痕がないのに角膜損傷は起こりうるのか, iv) 早期に診断治療すべき疾患があるのか。

新生児に認める先天性角膜混濁の鑑別を(表1)¹⁰⁾に示す。このうち, 早期に介入が必要とされているのは先天緑内障である。本症例では, 早期に介入すべき疾患を除外するためと, 地域的に早期に小児

表 1 先天性角膜混濁の鑑別²⁾

疾患	病態	症状
先天緑内障	隅角の発生異常 房水排出機能低下し眼圧上昇 Descemet膜損傷 角膜実質内に前房水流入	角膜径の増大 角膜浮腫・混濁 流涙・羞明・眼瞼痙攣 両眼75%
前眼部形成不全 Peters奇形 Axenfeld-Rieger症候群 強角膜症 など	角膜・虹彩・隅角に限局 発生過程の異常	両眼
全身性代謝異常 Hurler症候群 Scheie症候群 Hurler-Scheie症候 Morquio症候群 Maroteaux-Lamy症候群 など	異常代謝物質の蓄積 浸透圧異常による浮腫	スリガラス状角膜混濁 全身合併症 両眼
遺伝性角膜ジストロフィ	非炎症性の角膜混濁	進行性、両眼 全身異常を伴わない
分娩時外傷	鉗子による眼球圧迫 Descemet膜損傷 角膜実質内に前房水流入	片眼 (左>右) 破裂は縦方向 家族歴・合併症なし

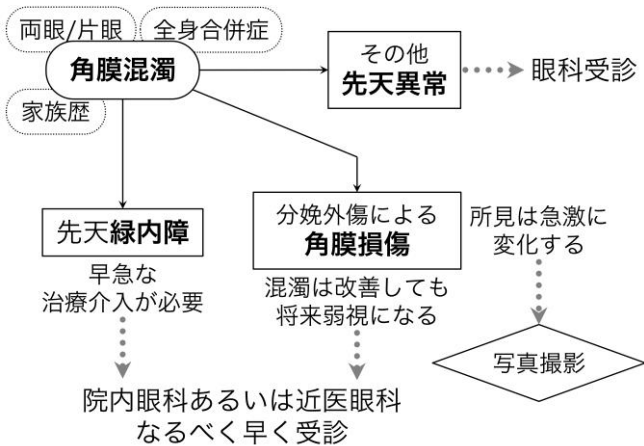


図 4 小児科医の対応方針

眼科医の外来を受診することが難しいことを考慮し、転院搬送とした。

本症例では、日齢6以降の時点で、医師が診察あるいは看護師が観察した程度では認識することは不可能なレベルにまで改善した。したがって、それより前に角膜混濁に気づいて眼科の診察を受けなければ、分娩時角膜損傷の診断とフォローアップを受ける機会を逸する可能性があった。成人の弱視の原因を精査したところ分娩時角膜損傷がその原因であったと結論づけた症例が16例あり、その全例が弱視と鉗子分娩の関連について自覚していなかったとの報告がある⁸⁾。つまり、新生児期初期にわずかな時間しか頭在化しない分娩時角膜損傷の多くが見逃されて過少報告されているため、全例の視力予後をフォローアップすることは不可能であり、正確な長期予後については明らかになっていない

のではないかとされている¹¹⁾。分娩時角膜損傷の視力予後が不良であるとの症例報告は海外からもあり¹²⁾、治療介入・視能訓練を実施するためにも、新生児診察で角膜混濁を認めた際には、所見が改善傾向だったり軽微だったりしても、小児眼科医に繋いでフォローを受けることが重要である¹¹⁾。

角膜混濁への対応>

角膜が肉眼的に混濁している期間は2-3日と短く、常に開眼しているとも限らない新生児の診察で小児科医が発見することは困難である。小児科医の間で新生児の眼の診察は広く実施されているとは言いが、比較的簡便で侵襲なく新生児の眼のスクリーニングをする方法としてRed Reflex法がある。対象者と向かい合って明るい光源を眼に照射し、光が眼底に達し反射して戻ってきたものを観察する方法である¹³⁾。開眼している場合は角膜・水晶体などの前眼部病変の異変に気づける可能性がある。新生児診察で角膜混濁を診たあるいは報告を受けた場合の小児科医がとるべき対応方針の案を示す(図4)。

本症例は、眼瞼に鉗子痕がなかったにもかかわらず角膜損傷を認めたため、鉗子分娩で出生した児全員が眼科受診をすることも検討の候補に挙がるが、眼科医の負担と新生児期早期という診察タイミングを考えると、実施できる施設は限られ現実的ではない。新生児診察で角膜混濁を認めた、あるいは両親・看護スタッフから眼が濁っていると相談された場合、緑内障の場合は早急な治療介入が必要であり、また鉗子分娩で出生した児の場合は、角膜損傷も考えられて所見が消失していても視力の長期フォロ

一が必要になるため、近医あるいは院内の眼科をなるべく早く受診するよう指示する。生後 2 ヶ月頃から視力のみならず両眼視機能も急速に発達するため、未治療のまま 3 ヶ月以上放置すると立体視の獲得が困難となることから、重症眼疾患の児は生後 1 ヶ月頃までの眼科受診が勧められている⁹⁾。新生児であっても、前眼部病変については必ずしも小児眼科専門医でなくても良く、検査・両親への説明と長期的フォロー計画を立案する時間も考慮し、タイミングを逃さないよう早めの受診を指示する¹¹⁾。施設によっては、小児科医が毎日診察してフォロー出来る病院もあり、その場合は眼科紹介のタイミングを図る事が出来るが、継続してフォローすることが出来ない開業産科クリニックなどの施設の場合は、決断を先送りせず直ちに眼科医に繋ぐべきであろう。さらに可能であれば、角膜損傷の場合は所見が急激に変化するため、開眼したときの写真を撮影しておく。混濁している場合は、瞳孔と虹彩の区別がなく虹彩の模様も見えない一様な黒目になっているはずである。

〈結語〉

鉗子による分娩時角膜損傷の新生児例を経験した。角膜損傷が混濁として認識できるのは新生児期早期の極わずかな期間であり、多くの症例が見逃されて弱視に至っている可能性がある。適切な治療介入と視能訓練を実施するため、混濁が改善傾向であっても角膜混濁症例は小児眼科医に繋いでフォローを受けることが重要である。鉗子による分娩時角膜損傷は、後遺症を残す可能性が高い分娩外傷の一つである。早期に専門医の診察を受けて説明を受けることは、両親の安心と、医療者との関係を良好に維持することにつながる。

〈謝辞〉

本症例の迅速な診察と小児科医がとるべき行動については、本学眼科学講座 彦谷明子病院准教授と古森美和助教に尽力・助言頂いた。

〈利益相反〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

〈著者役割〉

大石は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。園田、竹林、瀬川、上野、飯嶋は、症例の知的内容に関する校閲に貢献した。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 横山 連. 眼の異常. 周産期医. 2017; 47 増刊: 513–519.
- 2) 河合佳江, 鈴木摩里, 山本 晃, 他. Birth Injury による角膜内皮障害. 日眼紀. 1989; 40: 1960–1964.
- 3) 許斐健二. 鉗子分娩後水疱性角膜症. あたらしい眼科. 2002; 19: 1309–1310.
- 4) 子島良平. 二次性疾患から学ぶ! 検査結果のみかた 分娩時外傷. 眼ケア. 2011; 13: 210–211.
- 5) 仁科幸子. 3 歳児健診視覚検査への屈折検査の導入. 医のあゆみ. 2022; 282: 511–517.
- 6) 横井 匡. 分娩に伴う眼科的影響. with NEO. 2022; 35: 518–522.
- 7) 亀井良政. 吸引・鉗子遂娩術. 周産期医. 2016; 46 増刊: 376–379.
- 8) 小林 瞳, 福岡秀記, 松本佳保里, 他. 鉗子分娩による角膜外傷の臨床的特徴. 日眼会誌. 2021; 125: 668–672.
- 9) Kancherla S, Shue A, Pathan MF, et al. Management of Descemet Membrane Detachment After Forceps Birth Injury. Cornea. 2017; 36: 375–376.
- 10) 鈴木由美, 仁科幸子. 眼の異常. 周産期医. 2007; 37 増刊: 531–534.
- 11) Agarwal R, Singh NK, Sinha R, et al. Obstetrical forceps-induced Descemet membrane tears. Indian J Ophthalmol. 2021; 69: 3432–3441.
- 12) Alobaidy R, Srinivasan S. Forceps-induced birth injury to the cornea. BMJ Case Rep. 2014; 2014: bcr2013201786.
- 13) 大石 彰. 新生児・乳児の視覚スクリーニング 産科クリニック乳児健診での導入を目指して. 眼臨紀. 2023; 16: 362–367.

Case Report

Corneal trauma of neonate caused by forceps delivery

¹Maternal-Fetal and Neonatal Care Center, ²Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine
Hamamatsu University School of Medicine
Akira OHISHI¹, Hiroshi TAKEBAYASHI¹, Syunya SONODA¹, Yuki SEGAWA¹,
Daizo UENO², Shigeo IJIMA²

Corneal opacities early after birth are rare. In addition to congenital anomalies such as glaucoma, corneal damage caused by the application of forceps during delivery is also considered in the differential diagnosis of corneal opacity. However, there have been few detailed reports of the course of acute symptoms of corneal damage diagnosed immediately after birth.

This case involved a 3-day-old newborn weighing 3,340 g at 41 weeks and 6 days of gestation, who was delivered by forceps. On day 2, a nurse noticed opacity in the left cornea, and on day 3, a pediatrician examined the baby. The baby was transferred to our hospital's maternal-fetal neonatal care center to be examined by an ophthalmologist. The left cornea was severely opacified, and Descemet's membrane was damaged vertically across the cornea. Forceps marks were noted above the forehead, but there was no damage to the eyelids. Given that intraocular pressure was normal, a diagnosis of corneal damage caused by application of forceps during delivery was made. On day 6, the corneal opacity had rapidly disappeared, leaving only a faint vertical white line.

Although corneal opacities caused by injury during childbirth often improve naturally, it is said that corneal deformation remains and can lead to amblyopia in the future. Even if the corneal opacity improves, the patient should be promptly referred to an ophthalmologist for follow-up observation of visual function in cases of corneal damage.

症例報告

トスフロキサシンによる即時型アレルギー反応を呈し、他の
キノロン系外用抗菌薬への交差反応性を示さなかった小児例

A pediatric case of immediate hypersensitivity to tosylflouxacin
involving no cross-reactivity to other topical quinolones

浜松医科大学小児科学講座

幸田 昌樹, 加藤由希子, 安岡 竜平, 夏目 統

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Masaki KODA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

〈概要〉

キノロン系抗菌薬アレルギーの交差反応性は少しずつ知見が蓄積されているが、トスフロキサシントシル酸塩水和物（以下トスフロキサシン）への即時型アレルギー反応は報告が少なく、検査法や交差反応性が明確となっていない。

症例は6歳女児で、トスフロキサシンを内服10分後に顔面の膨疹、20分後に全身の膨疹が出現し、夜間救急室を受診した。喘鳴も出現し、SpO₂が84%（室内気）のため、アナフィラキシーの診断でアドレナリンが筋注された。当院でのSkin prick test（トスフロキサシン100 µg/mL）は平均膨疹径2 mmと陰性で好塩基球活性化試験も陰性であった。薬物誘発試験では、内服10分後に顔全体の掻痒、口唇の血管性浮腫と眼瞼周囲の膨疹が出現したため、陽性と判定された。

他のキノロン系抗菌薬は、ナジフロキサシン軟膏、オフロキサシン眼軟膏の塗布試験、レボフロキサシン点眼液、モキシフロキサシン点眼液の塗布試験・点眼負荷試験は陰性で交差反応性が無いことが確認された。

キーワード：薬物アレルギー、トスフロキサシン、キノロン、交差反応、薬物誘発試験

〈緒言〉

薬物アレルギーは、全人口の10%の罹患率とされており¹⁾、キノロン系抗菌薬は抗菌薬の中では2番目に多いとされる²⁾。キノロン系抗菌薬アレルギーの場合、薬の交差反応性は少しずつ知見が蓄積されている³⁾⁴⁾。しかし、2021年当時キノロン系抗菌薬であるトスフロキサシントシル酸塩水和物（以下トスフロキサシン）細粒は日本でのみ、またトスフロキサシン錠剤は日本と韓国でしか販売されていないため、トスフロキサシンアレルギーは報告が少なく⁵⁾、検査法、交差反応性が明確となっていない。

今回、薬物誘発試験（drug provocation test: DPT）

によりトスフロキサシンによる即時型薬物アレルギーと確定診断した小児に対し、他キノロン系抗菌薬へのDPTを施行し、交差反応性の有無を確認できたため報告する。

〈症例〉

症例は6歳の女児で、1年前に一度だけトスフロキサシンの内服歴があった。初回内服10分後に顔面の膨疹を認めたが、その後3日間の内服では問題なかった。今回、発熱と咳嗽のためにトスフロキサシンが処方された。初回のトスフロキサシンを内服した10分後に顔面の膨疹、20分後に全身の膨疹が出現し、夜間救急室を受診した。喘鳴が出現しており、SpO₂が84%（室内気）のため、アナフィラキシーと診断され、アドレナリンが筋注された。

後日、当院でトスフロキサシンの即時型アレルギーについて精査することとなった。既往にアトピー性皮膚炎、食物アレルギー（生卵・クルミ）があっ

表 1 トスフロキサシンによる SPT と IDT の結果

	SPT		IDT	
	100 µg/mL	25 µg/mL	5 µg/mL	1 µg/mL
健常コントロール 1	(-)	(-)	(-)	(-)
患児	(-)	(+)	未実施	未実施
健常コントロール 2	(-)	(+)	(-)	(-)
健常コントロール 3	(-)	(+)	(-)	(-)
健常コントロール 4	(-)	(-)	(-)	(-)
健常コントロール 5	(-)	(+)	(-)	(-)

SPT: skin prick test, IDT: intradermal test. 薬物濃度はいずれもトスフロキサシントシル酸塩水和物として記載。
5 人のコントロールはいずれも成人。

たが、トスフロキサシンの内服時に生卵・クルミの誤食はなかった。

発症 4 か月後のトスフロキサシンの好塩基球活性化試験 (basophil activating test: BAT [BML 社]) は、陰性であった。皮膚検査は、薬物濃度をレボフロキサシンでの非刺激性濃度 (nonirritating concentration) を参考に設定し²⁾⁴⁾、健常人 1 名に文書で同意を得た上で、同濃度の検査を施行し陰性を確認した後、親権者に文書で同意を得た上で施行した。Skin prick test (SPT) は、トスフロキサシン 100 µg/mL で平均膨疹径 2 mm と陰性であった。皮内検査 (intradermal test : IDT) は、トスフロキサシン 25 µg/mL で実施し、20 分後に平均膨疹径が陰性コントロール+6.5 mm と陽性であった。患児には過去にトスフロキサシンを初回の膨疹以外は 3 日間問題なく内服できた歴があり、BAT と IDT の結果に乖離があることより、IDT の偽陽性の可能性を考えた。そのため、追加で 4 名の健常人に文書で同意を得た上で、同検査を施行したところ、4 名中 3 名で陽性となった (表 1)。上記の結果から、IDT は偽陽性の可能性が考えられ、トスフロキサシンによる即時型アレルギーの確定診断に至らず、親権者に文書で同意を得て、DPT を施行することとした。

発症 12 か月後の DPT は、トスフロキサシン 0.5–1.5–4.0 mg/kg と常用量 1 回分 (120 mg) を 3 回に分割して 30 分間隔で内服する計画とした。DPT の初回負荷 10 分後に、口唇の掻痒感が出現した。その後、目、耳、喉を中心に顔全体の強い掻痒感を訴え、負荷 15 分後に口唇の血管性浮腫と眼瞼周囲の膨疹が出現したため陽性と判定された。経過観察のみで、負荷 40 分後には症状が改善傾向となり、負荷 80 分後には症状は消失した。これにより、トスフロキサシンの即時型アレルギーと確定診断された。

他のキノロン系抗菌薬の交差反応性について、軟膏・点眼薬として小児でも使用可能なキノロン系抗菌薬であるナジフロキサシン軟膏 1%、オフロキサ

シン眼軟膏 0.3%、レボフロキサシン点眼液 0.5%、モキシフロキサシン点眼液 0.5% の DPT を親権者の同意を得て施行した。ただ、児が皮膚プリック検査等の痛みを伴う検査を拒否したため、4 剤とも最初に塗布試験を行った。塗布試験は肘や膝のアトピー性皮膚炎の湿疹部位に 4 日間連日塗布を行ったが、膨疹や痒みの誘発はなく陰性であった。その後、点眼薬 2 剤に関しては追加で通常濃度、通常量を使用する点眼試験を行い陰性であった。日本で小児に対する保険適応のあるキノロン系内服薬は、トスフロキサシンとノルフロキサシンだけである。ノルフロキサシンの内服 DPT は同意が得られなかったため、ノルフロキサシンは除去の方針とした。

〈考察〉

今回の症例では、トスフロキサシンに対して BAT 陰性、SPT 陰性であったが、DPT を行ったところ、即時型アレルギー反応が出現し確定診断に至った。ノルフロキサシンを除く他のキノロン系内服薬は小児に禁忌のため交差反応性検査はできなかったが、軟膏・点眼薬として使用するナジフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンへの交差反応性が無いことが確認できた。

トスフロキサシンアレルギーの診断には DPT 以外の確立された方法はない。即時型キノロン系抗菌薬アレルギーは、SPT や BAT の感度が低いと報告されている²⁾⁴⁾⁶⁾。さらに、IDT に関しては、他のキノロン系抗菌薬の非刺激性濃度 (nonirritating concentration) は β ラクタム系抗菌薬 (2–20 mg/mL) に比べて低濃度 (6–25 µg/mL) にする必要があることが知られているが⁷⁾、トスフロキサシンの IDT 推奨濃度の報告がない。そのため、当初レボフロキサシンを参考にトスフロキサシン 25 µg/mL で IDT を施行したが、健常コントロールを増やしたところ、計 3/5 人 (60%) で 25 µg/mL は陽性となった (表 1)。同一の健常コントロールにおいて、さらに 5

μg/mL, 1 μg/mL で IDT を実施したところ, いずれの被検者においても陰性であったことから, IDT はトスフロキサシン 5 μg/mL 以下は偽陽性が出にくいと考えられた (表 1). なお, 本症例で 5 μg/mL が陽性となるかについては, 児や家族からの同意が得られなかったため検査できていない. 内服だけでなく, 注射製剤においても DPT 陽性率に比べ, IDT 陽性率が高いという既報もあり, IDT は偽陽性が多く検査として適さない可能性がある⁸⁾⁻¹¹⁾. 一方, DPT に関しては, 近年は積極的に行うことが推奨されている. 即時型薬物アレルギーの場合, 皮膚検査や *in vitro* 検査が陰性の場合, 既往がアナフィラキシーであっても 3 段階に分割した DPT の施行が推奨されている¹²⁾.

キノロン系抗菌薬による即時型アレルギー反応に BAT が有用かは分かっていない. 近年, 即時型アレルギー反応の中にも非 IgE 性の経路があることが報告されている¹³⁾. その中で Mas-related G protein-coupled receptor X2 (MRGPRX2) は, 筋弛緩薬やバンコマイシンなどで IgE 非依存的に直接マスト細胞を活性化し脱顆粒を起こさせることが知られている¹⁰⁾. キノロン系抗菌薬も MRGPRX2 を刺激することが報告されており¹⁴⁾, その際は BAT が陰性であることが知られている. 本症例は BAT が陰性で DPT が陽性であった. これが IgE 依存性であったのか, MRGPRX2 を介した反応であったのかについては明らかにする方法がなく, 今後の課題である.

キノロン系抗菌薬による即時型薬物アレルギーの交差反応性については, Gonzalez らは, シプロフロキサシンにアレルギーのある 3 名中 3 名でモキシフロキサシン DPT 陽性, モキシフロキサシンアレルギーの 3 名中 1 名でシプロフロキサシン DPT 陽性と, 6 名中 4 名で他のキノロン系抗菌薬に交差反応性があったと報告している³⁾. 一方で, Lobera らは, シプロフロキサシンアレルギーの 5 名中 1 名でレボフロキサシン DPT 陽性, レボフロキサシン 4 名中 1 名でシプロフロキサシン DPT 陽性とレボフロキサシンでは交差反応性が低いと報告している⁴⁾. しかし, いずれもトスフロキサシンに関する検討は行われていない.

他のキノロン系抗菌薬の外用薬や点眼薬が安全に使用できることを証明できたことは, 完全に交差反応性が無いと証明できたことにはならない可能性がある. 即時型アレルギーではないものの, 接触性皮膚炎ガイドライン 2020 において, 接触性皮膚炎を呈した外用薬と同系統の内服薬や注射薬で, 交差反応を含め薬疹がしばしば誘発されることが示されている¹⁵⁾. ただ, それが即時型アレルギーでも同様のことが言えるかは不明である. また, 現時点で負荷試験ができるキノロン系抗菌薬の剤型が限

られたが, 今後, もし同薬物の内服薬や注射薬が開発され, 全身投与した場合に症状が誘発されないかどうかは不明のままである.

今回の検討の限界として, ノルフロキサシンの内服負荷試験が実施できていないこと, 患児に対して, トスフロキサシン 5 μg/mL の IDT が実施できていないこと, 内服製剤と外用製剤の間で, 即時型アレルギーの交差反応性を正確に評価できるか不明であることが挙げられる.

〈結論〉

本症例では, 皮膚検査, BAT では診断がつかず, DPT で診断することができた. トスフロキサシンによる即時型アレルギーを診療する上で, IDT に関しては他のキノロン系の非刺激性濃度 (nonirritating concentration) では偽陽性がみられることから, 適切な濃度の検討が必要である. また, トスフロキサシンアレルギーであっても, 他のキノロン系軟膏や点眼薬には交差反応性は示さず使用可能であったことから, 症例を集積して, 交差反応性の有無を検討する必要がある.

〈開示事項〉

本論文に関して, 開示すべき利益相反関連事項はない.

本報告は, 2021 年 3 月 21 日の第 2 回日本アレルギー学会東海地方会にて発表した.

〈著者役割〉

幸田昌樹, 加藤由希子, 安岡竜平, 夏目 統は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った. 全ての著者が出版原稿の最終承認を行った.

〈引用文献〉

- 1) Doña I, Torres MJ, Montañez MI, et al. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9: 288–298.
- 2) McGee EU, Samuel E, Boronea B, et al. Quinolone allergy. *Pharmacy (Basel).* 2019; 7: 97.
- 3) González I, Lobera T, Blasco A, et al. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005; 15: 146–149.
- 4) Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010; 20: 607–611.
- 5) Umebayashi Y, Furuta J. Anaphylaxis due to tosufloxacin. *J Dermatol.* 2003; 30: 701–702.
- 6) Decuyper IL, Mangodt EA, Van Gasse AL, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity Anno 2017: Potentials and limitations. *Drugs R D.* 2017; 17: 265–278.
- 7) Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al.

- Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 534–543.
- 8) Katoh Y, Natsume O, Matsunaga M, et al. Diagnosis of non-immediate hypersensitivity to amoxicillin in children by skin test and drug provocation tests: A retrospective case-series study. *Allergol Int.* 2022; 71:131–136.
- 9) Iammatteo M, Santiago Arango SA, Ferastraoraru D, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 236–243.
- 10) Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 218–222.
- 11) Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 2163–2170.
- 12) Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy* 2024; 79: 565–579.
- 13) Bianchi A, Valluzzi R, Crisafulli G, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. *Biomedicines.* 2024; 12: 527.
- 14) Kolkhir P, Ali H, Babina M, et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 410–412.
- 15) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 他. 日本皮膚科学会ガイドライン 接触皮膚炎診療ガイドライン 2020. *日皮会誌.* 2020; 130: 523–567.

Case Report

A pediatric case of immediate hypersensitivity to tosufloxacin involving no cross-reactivity to other topical quinolones

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Masaki KODA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

Although evidence for cross-reactivity in quinolone allergy is gradually accumulating, immediate hypersensitivity to tosufloxacin tosylate hydrate (tosufloxacin) have not been reported, and testing methods and cross-reactivity have not been clarified.

A 6-year-old girl received tosufloxacin. She developed facial wheals 10 minutes after ingesting the drug, and generalized urticaria after 20 minutes, and she was taken to the emergency department. She was diagnosed with anaphylaxis based on stridor and 84% SpO₂ and was treated with adrenaline intramuscularly. A skin prick test with 100 µg/mL of tosufloxacin was negative with an average wheal diameter of 2 mm. She performed a drug provocation test for tosufloxacin. She developed swelling and strong itching of her lips, mouth and eyelids 10 minutes after the initial dose. This case was diagnosed as immediate hypersensitivity to tosufloxacin using oral drug provocation test.

We administered nadifloxacin and ofloxacin as ointment, levofloxacin and moxifloxacin as eye drops, which were also negative, indicating no cross-reactivity.

症例報告

Streptococcus pneumoniae 血清型 15B/C による原発性腹膜炎
をきたしたネフローゼ症候群例

A Case of Nephrotic Syndrome with Primary Peritonitis Caused by
Streptococcus pneumoniae Serotype 15B/C

浜松医科大学小児科学教室

河西 彩菜, 北形 綾一, 内田 博之, 宮入 烈

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Ayana KAWANISHI, Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Isao MIYAIRI

〈概要〉

基礎疾患のある小児に対して 23 価肺炎球菌結合型ワクチン (PPSV23) の追加接種が推奨されてきたが, 2024 年 8 月から沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) の追加接種が本邦で可能となった。ワクチンの選択についてはガイドラインでの推奨がなく, 現場の裁量に委ねられているのが現状である。症例はネフローゼ症候群初発の 2 歳男児。ステロイド治療開始から 4 日目に発熱, 腹痛, 嘔吐を呈し, 血液培養から *Streptococcus pneumoniae* が検出された。同菌による原発性腹膜炎と診断し, 計 2 週間の抗菌薬治療を行った。本児は沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) を 4 回接種済みであったが, 今回検出された *S.pneumoniae* の肺炎球菌血清型は「15B/C」であり, PCV13 非含有血清型, PCV20 及び PPSV23 含有血清型であった。小児に対する PPSV23 接種の免疫原性が限定的であるため, 本児には PCV20 を接種する方針とした。今後は症例を集積し, 接種推奨について検討する必要がある。

キーワード: 特発性ネフローゼ症候群, 肺炎球菌, 腹膜炎, 肺炎球菌ワクチン,
沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン

〈緒言〉

「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024」では, 基礎疾患のある 2 歳以上の小児に対して 23 価肺炎球菌結合型ワクチン (PPSV23) の追加接種が推奨されている¹⁾。本邦では, 2024 年 8 月から沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) を追加接種に用いることが可能となった²⁾。現状ではいずれのワクチンを選択するかについてガイドラインの推奨はないため, 個々の患者の病態やワクチンの特性を加味しながら医師の裁量で検討する必要がある。今回, 沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) の定期接種を済ませていたが, ワクチン非含有血清型の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を発症したネフローゼ症候群症例を経

験した。ワクチン非含有血清型の IPD は増加しており, 本児のようなネフローゼ症候群を含む免疫不全状態の児に対する肺炎球菌ワクチンの追加接種を検討する必要がある。ネフローゼ症候群の特性, 患者の年齢, 検出菌の血清型, PPSV23, PCV20 の違いを加味した検討を行ったので報告する。

〈症例〉

2 歳男児

既往歴: 気管支喘息, 中耳炎

家族歴: 特記事項なし

予防接種歴:

Hib ワクチン 4 回, 13 価肺炎球菌結合型ワクチン 4 回, B 型肝炎ワクチン 3 回, 4 種混合ワクチン 4 回, BCG ワクチン, ロタウイルスワクチン 2 回, 麻しん風しん混合ワクチン 2 回, 水痘ワクチン 1 回, 日本脳炎ワクチン 2 回, おたふくかぜワクチン 1 回
現病歴:

入院 2 か月前の体重は 14.1 kg であった。

2024 年 11 月 30 日 受付, 2025 年 1 月 22 日 受理
Corresponding Author: 河西 彩菜
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: ayana626u@gmail.com

表 1 入院時検査結果

【血算】			【凝固】		
WBC	11270 / μ L	AST	26 U/L	PT	11.6 sec
RBC	536×10^4 / μ L	ALT	7 U/L	APTT	32.9 sec
Hb	14.0 g/dL	LDH	252 U/L	Fib	767 mg/dL
Plt	47.5×10^4 / μ L	Ch-E	648 U/L	D-dimer	2.4 μ g/mL
			TG	【尿検査】	
【生化】			T-cho	比重	1.020
Na	136 mEq/L	CRP	0.08 mg/dL	pH	7.5
K	4.6 mEq/L	C3	136 mg/dL	蛋白	4+
Cl	107 mEq/L	C4	20 mg/dL	潜血	±
Ca	8.0 mg/dL	CH50	45 U/mL	RBC	<1 /HPF
TP	3.5 g/dL	IgG	319 mg/dL	WBC	1-4 /HPF
Alb	1.0 g/dL	IgA	79 mg/dL	Pro/Cre	27.6 g/gCre
BUN	16 mg/dL	IgM	98 mg/dL	β 2MG/Cre	0.43 μ g/mgCre
UA	3.9 mg/dL	ANA	<40 倍	Na	13 mEq/L
Cre	0.21 mg/dL	Anti-dsDNA Ab	<10 U/L	K	260 mEq/L
Cys-C	0.72 mg/L	PR3-ANCA Ab	<1.0 U/mL	UN	179.4 mg/dL
β 2MG	1.6 μ g/mL	MPO-ANCA Ab	<1.0 U/mL	Cre	111.8 mg/dL

入院 8 日前, 母親が児の浮腫に気づいた. 入院 2 日前, 食欲が低下し, 保育園で顔色不良を指摘された. 入院 1 日前の朝に嘔吐が 1 回あった. 翌日も顔色不良が続くために前医を受診し, ネフローゼ症候群を疑われ当科に紹介された.

身体所見:

身長 88.6 cm (+0.5 SD), 体重 15.9 kg (+3.3 SD), 体表面積 0.57 m², 血圧 90/70 mmHg, 脈拍 119/min, 体温 37.1°C. 眼瞼や下腿を中心とした圧痕性浮腫を認めた. 咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 副鼻腔の圧痛なし, 呼吸音は清で心雑音なし, 腹部はやや膨満であったが, 軟らかく, 圧痛や自発痛はなかった. 検査所見 (表 1):

血液検査では, 低アルブミン血症, 高コレステロール血症を認め, 腎機能は正常であった. 尿検査では蛋白 (4+), 潜血 (-), Pro/Cre 27.6 g/gCre, RBC <1 /HPF と高度蛋白尿を認め, 腎炎を疑う所見はなかった. 胸部 X 線写真では胸水は認めず, 腹部超音波検査では脾周囲, 膀胱周囲に腹水を認めた.

治療経過 (図 1):

初発の特発性ネフローゼ症候群と診断し, 国際法に準じてプレドニゾロン (PSL) 30 mg/day (2 mg/kg/day) 静注, ジピリダモール 75 mg/day (5 mg/kg/day) 内服による治療を開始した. 入院 4 日目に 38.6°C の発熱, 腹痛の訴えがあった. 理学所見として反跳痛や筋性防御は認めなかったが, 血液検査で WBC 27940 / μ L, CRP 6.55 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた. 活気不良で, 嘔吐も 1 回あった. 腹部超音波検査で両側腎臓の実質輝度上昇と, 少量の腹水が観察された. 腹痛の原因として腸管浮腫も考

えられたが, 発熱と活気不良を伴っていたため細菌性腹膜炎の可能性が高いと考えた. 腹水が少量であったため腹腔穿刺を断念し, 血液培養検体を採取後にセフトキシムの投与を開始, 高濃度アルブミン製剤とフロセミドの単回投与も行った. 速やかに解熱したが, 血液培養が 11.6 時間で陽性となり Gram 染色検査で Gram 陽性球菌が検出されたため, バンコマイシンを追加した. その後, *Streptococcus pneumoniae* と同定され, 薬剤感受性検査結果を参照してアンピシリン 3 g/day (200 mg/kg/day) に de-escalation し, 計 2 週間の経静脈投与により治療を完遂した.

PSL 投与により尿蛋白は減少し, 入院 13 日目にネフローゼ症候群は完全寛解した. 浮腫の改善を確認後に PSL を内服に切り替え, 抗菌薬治療が終了した入院 18 日目に退院とし, 外来治療に移行した. 治療開始後 29 日目から PSL 20 mg (1.3 mg/kg/day) 隔日投与に減量し, 治療開始後 56 日目に PSL 投与を終了とした. 後日, IPD の報告先である保健環境研究所より, 検出された *S.pneumoniae* の莢膜血清型は「15B/C」であったと報告された.

〈考察〉

本症例に対する, 肺炎球菌ワクチンの追加接種の適応を決定する上で, 肺炎球菌感染症のリスクと各ワクチンの有効性と安全性を評価した.

ネフローゼ症候群に原発性腹膜炎を合併する頻度は 2-17% とされる³⁾⁻⁶⁾. 腹膜炎は重篤な合併症であるが, ネフローゼ症候群に伴う腹痛や嘔吐は腸管浮腫による症状の可能性もあり, 特に本例のような

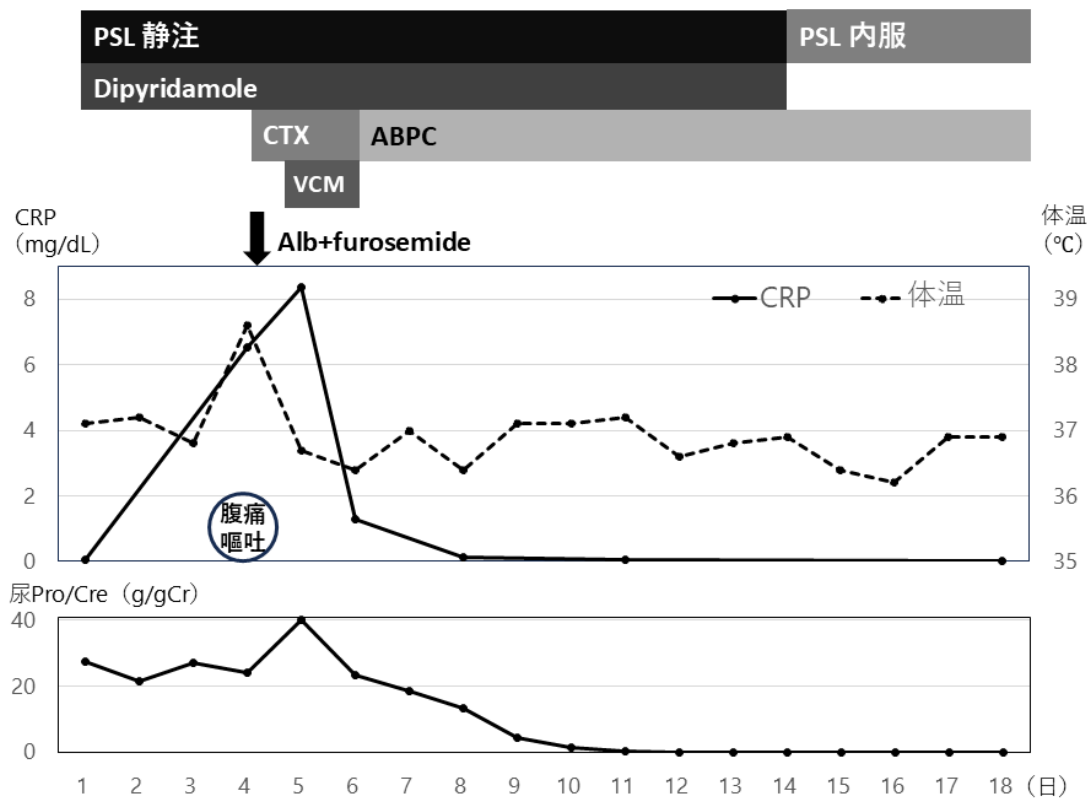


図 1 治療経過

PSL : prednisolone, CTX : cefotaxime sodium, ABPC : ampicillin sodium, VCM : vancomycin hydrochloride

幼少児では鑑別が困難である。また、原発性腹膜炎の診断には穿刺した腹水培養検査が必要であるが、本症例では症状出現時の腹水量が少なく、安全に穿刺を行うことが困難と判断し実施を断念した。しかし、発熱、腹痛、嘔吐の症状、ネフローゼ症候群による腹水貯留状態を踏まえて腹膜炎を想定し、小児用ボトルに上限量である 3 mL の血液を採取して血液培養検査を施行した。結果的に血液培養検査より肺炎球菌が検出され、起因菌を特定することができた。このように小児のネフローゼ症候群患者では理学所見や腹水検体を用いた確定診断が困難であり、腹痛や発熱を呈する場合には腹膜炎の可能性を考慮して血液培養検査を必ず施行し、その際には十分な検体量を採取する必要がある。更に理想的には予防が望ましい。

ネフローゼ症候群に合併する腹膜炎は、肺炎球菌によるものが多い。腹膜炎の起因菌は、肺炎球菌、ブドウ球菌、大腸菌、インフルエンザ菌などが挙げられ、中でも肺炎球菌によるものが 37-50%以上を占めると報告されている³⁾⁴⁾⁶⁾。ネフローゼ症候群の患児は、ステロイドや免疫抑制剤の導入以前から全身性浮腫や低蛋白血症、低ガンマグロブリン血症などに起因する易感染状態にあり、特に肺炎球菌やインフルエンザ菌など莢膜を有する細菌に罹患し

やすいことが知られている⁷⁾⁸⁾。ネフローゼ症候群の寛解後には上記の易感染状態から脱するが、小児のネフローゼ症候群患者は再発率が高く、免疫抑制剤の導入に至る症例も多い。そのため、肺炎球菌ワクチンについては、定期接種に加えて追加接種による予防が推奨されている。IPD の罹患歴がある症例や再発リスクが高い症例に対しては、追加の肺炎球菌ワクチンを推奨すべきと考える。

肺炎球菌感染症のハイリスクとなる疾患を基礎疾患にもつ児においては、結合型肺炎球菌ワクチンに加えて、2 歳以降で 23 価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン (PPSV23) の接種を積極的に検討すべきと提唱されている⁹⁾。「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024」でも、特発性ネフローゼ症候群患者をはじめとするハイリスク患者に対しては PPSV23 の任意接種が推奨されている¹⁾。また、米国など海外では CKD、ネフローゼ症候群を含む免疫不全患者に対して PCV13 または PCV15 接種から 1 年後の PPSV23 の連続接種が推奨されている¹⁾。2024 年 8 月 30 日から本邦では、高齢者および基礎疾患のある患者に対する沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) の追加接種が承認されているが、PPSV23 と PCV20 の優先順位や併用については明確な推奨がなされていない。いずれのワク

チンも莢膜多糖体を抗原としており、血清型特異的抗体の産生を免疫の指標としている。PPSV23 の多糖体ワクチンは血清型を規定する莢膜多糖体そのものが抗原で、これは T 細胞非依存で B 細胞のみを刺激するため、当該血清型の莢膜多糖体に特異的なメモリー B 細胞が誘導されない。その結果、B 細胞機能が未熟な 2 歳未満の小児では、有効な抗体産生がみられないことが問題であった。それに対して、莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合させ、T 細胞依存性抗原とした莢膜多糖体蛋白結合型ワクチンが PCV である。この抗原はヘルパー T 細胞に提示され、B 細胞による抗体産生が多糖体単独よりも高まり、特異的なメモリー B 細胞を形成させることが可能となった¹⁰⁾。過去の報告では、PPSV23 接種後もネフローゼ症候群患者において肺炎球菌感染症を繰り返し発症し¹¹⁾、抗体が急速に減衰すること¹²⁾、PCV13 接種後の抗体が比較的良く維持されること¹³⁾が確認されている。現状ではネフローゼ症候群患者において両ワクチンを直接比較した報告はないものの、安全性については特段の懸念はないとされ、PCV13/15 に加えて PPSV23 の接種が推奨されてきた⁸⁾。米国 CDC では、免疫不全者に PPSV23 を追加接種した場合、5 年後に PPSV23 または PCV20 の接種を推奨している。一方、PCV20 を追加接種として使用した場合は、その後の追加接種は不要とされている¹⁴⁾。そのため、今後の接種においては PCV20 が優先されると解釈される。

肺炎球菌ワクチンの普及に伴い、ワクチン非含有血清型の IPD が増加している。本邦では、2010 年に沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチンが小児用として導入され、2013 年に定期接種化された。同年 11 月に PCV13 が定期接種化されると、小児の IPD は大きく減少した。また、小児・成人ともに IPD・呼吸器感染症に占める PCV13 含有血清型の割合も減少し、PCV13 非含有血清型の割合が増加している¹⁵⁾。2021 年の小児 IPD サーベイランスで報告された原因菌の血清型は、15A (17%)、24F (17%)、24B (13%)、15C (9%) と全てワクチン非含有血清型であった¹⁵⁾。本症例は PCV13 を 4 回接種済みであり、血液培養から検出した肺炎球菌の血清型は 15B/C と PCV13 非含有血清型であった。保健環境研究所での精査では、血清型が 15B と 15C のいずれかの分別はできていないが、双方とも近年検出頻度が増えている血清型である。PCV20 は、従来の PCV13 に 7 種類の血清型 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) を追加したものである。本症例で検出された血清型 15B/C のうち、15B は PCV20・PPSV23 の双方に含まれている。血清型 15B に対する結合型ワクチンの接種によって 15C に対する交差免疫が得られることが確認されている¹⁶⁾。

以上のことを踏まえて、本症例にはまず、PCV20

の追加接種を提案する予定である。PCV20 接種後の PPSV23 の連続接種は、重複した血清型が多いことから必要性に議論の余地があり、今後の知見の集積が必要である。また、PCV20 の普及によって今後は PCV20 非含有血清型の IPD が増えてくることが懸念されるため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発も課題である。

〈結論〉

肺炎球菌ワクチンの定期接種化以降、ワクチン非含有血清型の IPD が増えている。ネフローゼ症候群を含む免疫不全状態の児に対しては、多価の肺炎球菌ワクチンの追加接種を検討すべきである。PCV20 の接種が可能となったことから、今後は症例を集積し、ネフローゼ症候群患者への適切な接種推奨について検討する必要がある。

〈利益相反〉

宮入烈は、ファイザー製薬による 13 価肺炎球菌結合ワクチンの治験担当医師を務めた。

〈著者役割〉

河西彩菜は、症例の診察、論文の執筆を行った。北形綾一、内田博之は、症例の診療、論文の指導を行った。宮入 烈は、論文の指導を行った。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024 作成委員会 (編). 腎疾患患者への予防接種. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024 ~がん患者、移植患者、原発性免疫不全症、小児期発症疾患に対する免疫抑制薬・生物学的製剤使用者、等~. 東京: 協和企画, 2024: 121-130.
- 2) 任意接種ワクチンの小児 (15 歳未満) への接種 https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20241029_ninni.pdf (最終参照 2024.11.29)
- 3) Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in Childhood Nephrotic Syndrome: 1970-1980. Am J Dis Child. 1982; 136: 732-736.
- 4) Gulati S, Kher V, Gupta A, et al. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1995; 9: 431-434.
- 5) Gorensck MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. Pediatrics. 1988; 81: 849-856.
- 6) Harken AH, Shochat SJ. Gram-Positive Peritonitis in Children. Am J Surg. 1973; 125: 769-772.
- 7) Alwadhi RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. J Paediatr Child Health. 2004; 40: 28-32.

- 8) Goonewardene ST, Tang C, Tan LT, et al. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2019; 7: 339.
- 9) 上榎仁志, 堂本友恒, 佐伯有祐, 他. 当院における侵襲性肺炎球菌感染症に関する後方視的検討. *鳥取医誌*. 2016; 44: 16–18.
- 10) Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 213–220.
- 11) Primack WA, Rosel M, Thirumoorathi MC, et al. Failure of pneumococcal vaccine to prevent *Streptococcus pneumoniae* sepsis in nephrotic children. *Lancet*. 1979; 2: 1192.
- 12) Güven AG, Akman S, Bahat E, et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 61–65.
- 13) Pittet LF, Posfay-Barbe KM, Chehade H, et al. Optimizing seroprotection against pneumococcus in children with nephrotic syndrome using the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2016; 34: 4948–4954.
- 14) Summary of Risk-based Pneumococcal Vaccination Recommendations.
<https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html> (最終参照 2025.1.7).
- 15) 菅 秀, 石黒信久, 細矢光亮, 他. 小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の発生動向および起因菌血清型の変化の解析.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2606-related-articles/related-articles-515/11768-515r07.html> (最終参照 2024.10.12).
- 16) Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine*. 2022; 40: 4872–4880.

Case Report

A Case of Nephrotic Syndrome with Primary Peritonitis Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 15B/C

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Ayana KAWANISHI, Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Isao MIYAIRI

An additional dose of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) is recommended for children with underlying medical conditions. However, since August 2024, vaccination with the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) has also become available for the same indication in Japan. Currently, there are no guideline recommendations regarding vaccine selection, and the choice of vaccine is left to the discretion of the physician. A 2-year-old boy was referred to our hospital with chief complaints of edema and lack of vitality. He was diagnosed with nephrotic syndrome and started on steroid therapy. On the fourth day of admission, he developed fever, abdominal pain, and vomiting. Blood culture revealed *Streptococcus pneumoniae*, leading to a diagnosis of primary peritonitis. The patient was treated with antimicrobial agents for a total of two weeks. The capsular serotype of *S. pneumoniae* identified in this case was “15B/C”, which is not included in PCV13 but is covered by both PCV20 and PPSV23. Due to the limited immunogenicity of PPSV23 in children, we decided to vaccinate him with PCV20. Accumulating further cases and fostering discussions on immunization recommendations will be critical moving forward.

症例報告

妊娠中無治療であった梅毒合併妊婦から出生した先天梅毒の 早産児例：急性期合併症と長期神経発達予後の検討

A preterm infant with congenital syphilis born to a mother who was untreated during pregnancy: acute-phase complications and long-term neurodevelopmental outcomes

静岡県立こども病院新生児科

浅井 佑哉, 児玉 洋平, 浅沼 賀洋, 中野 玲二

Department of Neonatology, Shizuoka Children's Hospital

Yuya ASAI, Yohei KODAMA, Norihiro ASANUMA, Reiji NAKANO

〈概要〉

梅毒合併妊婦に対して、妊娠中に無治療であると子宮内胎児死亡、死産、新生児死亡、早産のリスクが高まる。無治療妊婦から出生した児の約 15%に先天梅毒の症状・所見を呈することが報告されているが、その多彩な合併症や神経発達予後に関する報告は少ない。症例は在胎 33 週 4 日、出生体重 1,584 g の女児。出生後に敗血症所見を呈するとともに新生児遷延性肺高血圧症を合併して、抗菌薬投与と一酸化窒素吸入療法を含めた集中管理を要した。妊娠中無治療母体からの出生、身体所見、骨 X 線所見、梅毒血清反応所見から先天梅毒と診断し、ベンジルペニシリンカリウム 5 万単位/kg/日を計 10 日間投与した。頭部 MRI や自動聴性脳幹反応検査では異常所見を認めず、修正 3 歳までの発達検査では明らかな発達遅延はなかったが、暦 5 歳の知能検査では IQ 78 であり軽度知的障害が示唆された。本論文では、本症例における急性期合併症と神経発達予後について、先天梅毒との関連を文献的考察を加えて報告する。

キーワード：先天梅毒、早産児、新生児遷延性肺高血圧症、神経発達

〈緒言〉

先天梅毒は、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*: TP) が胎盤を通過して母体から胎児に感染する多臓器の慢性感染症である。近年、国内および国外において梅毒罹患患者の増加傾向が報告されており、梅毒合併妊婦および先天梅毒症例も増加傾向にある¹⁾²⁾。国内における感染症発生動向調査の届け出項目の中に妊婦の記載が含まれるようになった 2019 年以降、毎年 200 名以上の梅毒合併妊婦が報告されている¹⁾³⁾。日本における先天梅毒の罹患患者数は、2024 年の第 1 四半期から第 3 四半期までで 23 名であったと報告され、現時点で 2022 年までの年間報告数を上回る数となっている¹⁾。梅毒

合併妊婦に対して適切な治療が行われれば、先天梅毒をほとんど予防できると報告されている⁴⁾。2013 年に発表されたシステマティックレビューによると、妊娠中無治療の梅毒合併妊婦では、子宮内死亡および死産が約 26%、新生児死亡が約 12%、早産児または低出生体重児が約 12%とハイリスクであることが報告されている⁵⁾。先天梅毒は、臨床症状が 2 歳未満にみられる早期先天梅毒と 2 歳以上でみられる晚期先天梅毒に分類される。出生後 5 週までに発症する早期先天梅毒の症状として肝腫大、鼻汁、発疹、全身性リンパ節腫大、骨格異常などが知られているが⁶⁾、その他多彩な症状を呈し、新生児特有の合併症との鑑別が問題となる場合がある。また、妊娠中無治療もしくは不適切な治療であった梅毒合併妊婦から出生した児の神経発達予後に関する報告は少ない⁷⁾。

本論文では、当院で経験した妊娠中無治療の母体から出生した先天梅毒の早産児の出生後経過と 5 歳までの神経発達予後を報告する。

2024 年 11 月 30 日 受付, 2025 年 2 月 14 日 受理
Corresponding Author: 浅井 佑哉
〒420-0953 静岡県静岡市葵区漆山 860
TEL & FAX: 054-247-6251・054-247-6259
E-mail: asaiyuya0198@gmail.com

表 1 当院 NICU 入院時の血液検査結果

動脈血液ガス		凝固		生化学	
pH	7.332	PT-INR	2.35	Na	139 mEq/L
PaCO ₂	39.4 mmHg	フィブリノーゲン	192 mg/dL	K	4.2 mEq/L
PaO ₂	385 mmHg	D-dimer	1.7 µg/dL	Cl	104 mEq/L
HCO ₃ ⁻	20.9 mEq/L	生化学		Glu	60 mg/dL
BE	-4.6 mEq/L	総蛋白	4.0 g/dL	免疫	
Lactate	7.8 mmol/L	アルブミン	1.4 g/dL	CRP	13.0 mg/dL
血算		AST	248 U/L	IgG	748 mg/dL
白血球	22,600 /µL	ALT	32 U/L	IgA	14 mg/dL
赤血球	196×10 ⁴ /µL	LDH	2,352 U/L	IgM	365 mg/dL
ヘモグロビン	7.1 g/dL	総ビリルビン	3.3 mg/dL	感染症	
ヘマトクリット	23.9 %	直接ビリルビン	1.3 mg/dL	血清RPR	256 倍
血小板	3.6×10 ⁴ /µL	CK	271 U/L	血清TPLA	7,728 U/mL
		BUN	9 mg/dL	血清FTA-ABS IgM	陽性
		Cre	0.66 mg/dL		

PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; RPR, rapid plasma regain; TPLA, *Treponema pallidum* latex agglutination; FTA-ABS IgM, fluorescent treponemal antibody absorption IgM.

〈症例〉

【主訴】チアノーゼ，努力呼吸

【家族歴】特記事項なし。

【母体情報】

母体は 22 歳，初妊初産．産科クリニックで定期的に妊婦健診を受け，妊娠初期の検査でクラミジアと梅毒が陽性であった．クラミジアについては治療が行われたが，梅毒は陽性だったことに気が付かれず無治療のままであった．妊娠 33 週 3 日に腹部緊満感と褐色帯下を主訴に同産科クリニックを受診し入院となった．その後，胎児心拍モニタリングで変動一過性徐脈があり，前医地域周産期母子医療センターに母体搬送された．翌日の妊娠 33 週 4 日に遅発一過性徐脈を認めたため緊急帝王切開で娩出された．帝王切開術中に術前検査の結果が報告され，母体梅毒陽性であることが判明した．この術前検査において，母体の血清 TP 非特異的抗体検査（rapid plasma reagin : RPR）は 190 倍，血清 TP 特異的抗体検査（*Treponema pallidum* latex agglutination : TPLA）は 1,930 U/mL であった．

【前医での出生後経過】

在胎 33 週 4 日，体重 1,584 g（-1.3 SD，9.9%tile）で出生した．出生時身長 39.0 cm（-1.9 SD，3.3%tile），出生時頭囲 28.2 cm（-1.3 SD）であった．Apgar score は 1 分値 3 点，5 分値 8 点．出生直後から啼泣が弱く，マスクバッグによる人工呼吸を要した．チアノーゼ，努力呼吸および胸部エックス線での気管支透亮像を認め，新生児呼吸窮迫症候群と診断した．気管挿管による人工呼吸を開始し，人工肺サーファク

タントを気管内投与した．血液検査では白血球数 79,000 /µL，CRP 15 mg/dL であった．FiO₂ 1.0 での人工呼吸管理下で SpO₂ 値は上肢で 85%，下肢で 70%であった．心臓超音波検査では，右左優位の両方向性の動脈管血流を認め，新生児遷延性肺高血圧症（persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN）を合併していると判断した．当院新生児集中治療室（neonatal intensive care unit : NICU）に搬送依頼があり，当院 NICU スタッフが前医に到着後に一酸化窒素吸入療法（inhaled nitric oxide: iNO）を開始した．iNO 開始後に心臓超音波検査における PPHN 所見は改善し，酸素化も改善した．その後 iNO を継続しながら当院 NICU に搬送入院となった．

【当院入院時現症】

体温 37.0°C，心拍数 141 回/分，血圧 43/16 mmHg，呼吸数 65 回/分．SpO₂ 値は上下肢ともに 100%（FiO₂ 1.0，iNO 20 ppm の人工呼吸管理下）であった．身体診察では，大泉門は平坦であり，心雑音は聴取せず，呼吸音は両側清，腹部は膨満しており，右季肋下に肝臓を 2 cm 触知し，全身の浮腫を認めた．リンパ節腫脹はなかった．皮膚は顔面や体幹に表皮剥離や落屑があり，四肢末梢に点状出血を認めた．明らかな外表奇形はなかった．

【入院時検査所見】

当院入院時の超音波検査では，両方向性（左右優位）の動脈管血流を認めたが，他の心血管系の構造異常は認めなかった．胸腹部 X 線検査では，前医の所見より肺野の透過性は改善し，腹部ガス像は明らかな異常所見はなかった．当院入院時の血液検査

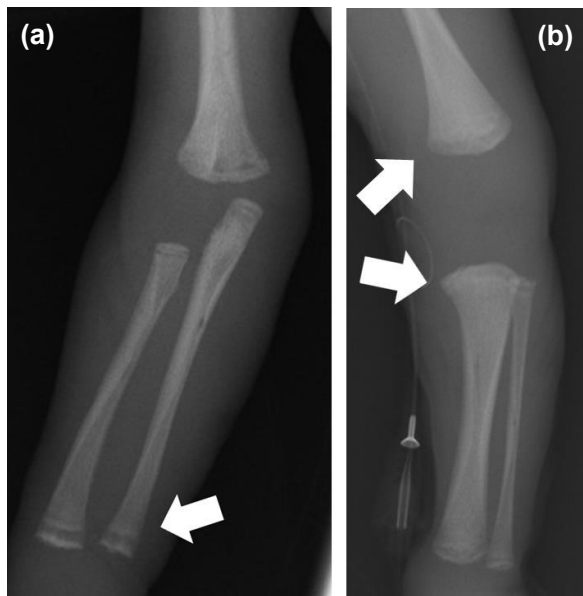


図 1 日齢0の骨X線検査所見

(a) 右上肢：骨幹部に骨炎像を認める。矢印は骨幹端透亮像を示す。(b) 左下肢：骨幹部に骨炎像を認める。矢印は骨幹端透亮像を示す。

(表 1) では前医と同様に白血球増多と CRP の上昇を認め、貧血があり、血小板数の低下を認めた。また、低アルブミン血症と逸脱酵素の上昇と総ビリルビン値および直接ビリルビン値の上昇を認めた。血清 RPR は 256 倍、血清 TPLA は 7,728 U/mL といずれも高値であった。入院時の X 線検査では、上下肢の骨透亮像を認めた(図 1)。入院時の循環動態が不安定であったため、髄液検査は入院時には施行しなかった。

【入院後経過】

母体の検査結果から母体は梅毒罹患しており、かつ未治療であった。また、当院 NICU 入院時の児の顔面や体幹には表皮剥離や落屑があり、四肢末梢の出血を認め、四肢の X 線検査で骨透亮像所見があったことから、先天梅毒と診断した。一方で、敗血症性ショックとしても矛盾のない病態であり、メロペネム水和物 (MEPM) とバンコマイシン塩酸塩 (VCM) の静脈投与および免疫グロブリン静注療法を開始した。また貧血と凝固異常があり、濃厚赤血球液と新鮮凍結血漿の輸血を行った。PPHN の治療として iNO を継続した。その後に循環動態は改善し、CRP 値は急激に下降したため、先天梅毒に対する治療の緊急性は低いと判断した。日齢 2 に血液培養陰性が判明したため重症細菌感染症は否定的と考え、MEPM と VCM の投与を中止し、先天梅毒の治療としてベンジルペニシリンカリウム (PCG) 5 万単位/kg/日の投与を開始した。また、入院後 PPHN は徐々に軽快したため、iNO を漸減し日齢 2

表 2 日齢 5 に施行した髄液検査結果

検査項目	値
白血球数	92 / μ L
蛋白	160 mg/dL
糖	49 mg/dL
LDH	53 U/L

に中止した。日齢 3 に血清 TP 抗体 IgM (fluorescent treponemal antibody absorption IgM : FTA-ABS IgM) が陽性と判明した。入院後呼吸障害は徐々に軽快し、FiO₂および圧条件を漸減できたため、日齢 5 に抜管できた。また、日齢 5 に施行した髄液検査では、白血球数 92/ μ L、蛋白値 160 mg/dL と軽度高値であった。髄液培養は陰性であった。AST 値は日齢 11 の 406 U/L をピークに下降傾向を認めた。ALT 値は日齢 5 から上昇し、日齢 11 の 194 U/L をピークに下降傾向を認めた。総ビリルビン値は日齢 6 の 12.1 mg/dL をピークに下降し、直接ビリルビン値は日齢 6 の 8.7 mg/dL をピークに下降した。日齢 11 の眼科診察では角膜実質炎、網脈絡膜炎、ぶどう膜炎等の先天梅毒の眼科的合併症はいずれもなかった。日齢 41 に施行した聴覚スクリーニング (自動聴性脳幹反応検査) は両側とも正常であった。また、日齢 46 の頭部 MRI 検査で異常所見は認めなかった。日齢 62 (最終月経後 42 週 1 日) に体重 2,478 g で退院した。退院時は呼吸状態および哺乳力は良好で、神経学的診察では明らかな異常所見を認めなかった。

【退院後経過】

生後 3 か月の血液検査では、AST 値 70 U/L、ALT 値 52 U/L、総ビリルビン値 1.8 mg/dL、直接ビリルビン値 0.9 mg/dL であり、血清 RPR は 16 倍に下降していた。生後 6 か月に髄液検査を行い、白血球数は 3/ μ L であった。発育に関しては、暦 1 歳 4 か月で身長 76.0 cm (-0.6 SD)、体重 8.4 kg (-1.2SD)、暦 3 歳 2 か月で身長 90.0 cm (-1.0 SD)、体重 11.7 kg (-1.1 SD)、頭囲 46.0 cm (-1.5 SD)、暦 5 歳で身長 101.5 cm (-1.1 SD)、体重 13.8 kg (-1.6 SD)、頭囲 47.2 cm (-1.9 SD) であった。粗大運動発達に関しては、修正 4 か月で頸定、修正 7 か月で寝返り、修正 10 か月で座位、修正 1 歳 1 か月で始歩を獲得した。暦 5 歳の時点で粗大運動発達に問題はなかった。知的発達に関しては、修正 1 歳 4 か月で有意語を認めた。修正 1 歳 7 か月時点での新版 K 式発達検査による発達指数は、全領域 92 (姿勢・運動 118, 認知・適応 88, 言語・社会 94) であった。また、修正 3 歳 0 か月時点での新版 K 式発達検査による発達指数は、全領域 97 (姿勢・運動 103, 認知・適応 97, 言語・社会 100) と明らかな遅れを認めなかつ

表 3 当初新生児敗血症として治療された先天梅毒の報告例

著者 (発表年)	在胎週数 (週)	出生体重 (g)	入院 日齢	白血球数 (/ μ L)	Hb (g/dL)	血小板数 ($\times 10^4$ / μ L)	CRP (mg/dL)	児髄液 検査所見	児血液 培養	入院時使用 抗菌薬	児 梅毒血清反応	母体 梅毒血清反応	母体 梅毒治療
久保田ら (2014)	31	1,423	0	20,580	14.3	2.6	8.95	白血球数 15 / μ L	陰性	ABPC+CTX	RPR 32倍 TPHA 1,280倍 FTA-ABS IgM (+)	RPR 32倍 TPHA 5,120倍	なし
	34	2,299	0	40,160	12.4	14.1	14.25	白血球数 31 / μ L 蛋白 48 mg/dL RPR 2倍	陰性	ABPC+CTX	RPR 256倍 TPHA 20,480倍 FTA-ABS IgM (+)	RPR 32倍 TPHA 10,240倍	なし
金井 (2019)	34	2,196	0	24,400	10.4	10.7	10.5	白血球数 69 / μ L 蛋白 265 mg/dL RPR 2倍	陰性	ABPC+CTX	RPR 128倍 TPHA 5,120倍	RPR 64倍 TPHA 5,120倍	なし
奥村ら (2022)	34	1,600	0	31,790	11.3	5.6	19.6	不明	陰性	ABPC+CTX	RPR 256倍 TPHA (+)	RPR 64倍 TPHA (+)	なし
森川ら (2022)	33	1,586	0	8,510	11.8	9.1	9.65	白血球数 17 / μ L 蛋白 341 mg/dL RPR (+)	陰性	ABPC+CTX	RPR 15.6倍 TPAb (+) FTA-ABS IgM (+)	RPR (+) TPHA 20,480倍	なし
Shahら (2022)	早産	不明	0	22,000	不明	5	10	蛋白 110 mg/dL VDRL 32x TPHA (+)	陰性	PCG+CTX	VDRL 8倍	VDRL 16倍	なし
Iskandarら (2022)	38	2,520	0	56,000	10.7	4.2	37.1	白血球数 100 / μ L VDRL (+)	陰性	ABPC+AMK	VDRL 16倍 TPHA 1,280倍	検査法不明 (+)	なし
自験例	34	1,584	0	22,600	7.1	3.6	13	白血球数 92 / μ L 蛋白 160 mg/dL	陰性	MEPM+VCM	RPR 256倍 TPLA 7,728 U/mL FTA-ABS IgM (+)	RPR 190倍 TPLA 1,930 U/mL	なし

ABPC, ampicillin sodium; CTX, cefotaxime sodium; PCG, benzylpenicillin potassium; AMK, amikacin sulfate; MEPM, meropenem hydrate; VCM, vancomycin hydrochloride; RPR, rapid plasma regain; TPHA, treponema pallidum hemagglutination; TPAb, treponema pallidum antibody; FTA-ABS IgM, fluorescent treponemal antibody absorption IgM; VDRL, venereal disease research laboratory; TPLA, *Treponema pallidum* latex agglutination.

た. 暦 5 歳 1 か月で施行した WPPSI-III 知能検査では, 全検査 IQ 78 (言語理解 72, 知覚推理 83, 処理速度 86, 語彙総合 98) であり, 軽度知的障害を認めた. 日常生活動作に関しては, 食事, 着脱衣および日中の排泄はほぼ自立であった. 平仮名や数字への興味が見られた. 情緒行動発達に関しては, 注意欠如・多動症や自閉スペクトラム症に合致する明らかな所見はなかったが, マイペースな行動や言語表出が目立ち, オープンクエスチョンに応答するのは苦手であった. 視覚に関しては, 退院後も当院眼科を定期受診し, 遠視と調節性内斜視を指摘され, 暦 2 歳より眼鏡を装用している. 聴覚に関しては, 退院後に難聴を疑う症状や所見は認めていない.

〈考察〉

妊娠中に無治療であった梅毒合併妊婦から出生し, 先天梅毒の多様な症状を呈した早産児が, 出生後の集中治療と現行の推奨治療⁶⁾に基づいた PCG 10 日間投与により救命された. 妊娠中無治療または適切な治療を受けなかった梅毒合併妊婦から出生した新生児の約 15%に, 出生後早期に何らかの症状や異常所見が認められる⁹⁾. 本症例では, 急性期に新生児特有の合併症がみられ, 先天梅毒との鑑別が課題となった. また, 長期経過観察において知的障害が認められ, 神経梅毒との関連が示唆された. 本症例の急性期合併症および神経発達予後について

て以下に考察する.

【急性期合併症について】

本症例では, 入院時に著明な白血球増多, 貧血, 血小板減少, CRP 高値を認め, 細菌性敗血症を疑い抗菌療法を開始したが, 血液培養は陰性であった. 先天梅毒ではこれらの血液学的異常を伴うことが多く, 急性白血病⁸⁾⁻¹²⁾や, 表 3 に示すとおり新生児敗血症¹³⁾⁻¹⁸⁾との鑑別が必要とされる. Liu らは, 敗血症症状を呈した先天梅毒 29 例を検討し, 白血球増多 (82.7%), 貧血 (75.8%), 血小板減少 (58.6%), CRP 上昇 (68.9%) が高頻度でみられると報告している¹⁹⁾. さらに, 新生児敗血症と比較すると, 先天梅毒群では白血球数の増加 (2.6 万 vs. 1.2 万 / μ L), ヘモグロビン値の低下 (11.3 vs. 15.4 g/dL), 血小板数の減少 (11.0 万 vs. 21.2 万 / μ L), CRP 値の上昇 (5.6 vs. 1.6 mg/dL), および髄液所見異常の高頻度 (81.8% vs. 12.5%) を示している. これらの結果から, 本症例の異常所見は梅毒感染による可能性が示唆される. しかし, TP に唯一効果が確認された PCG ではなく MEPM と VCM の投与で CRP が低下した点には疑問が残る. PCG が使用できない場合の代替薬としてセフトリアキソンが挙げられるが⁶⁾, MEPM や VCM の使用を支持する文献はない. VCM はグラム陽性菌に有効だが, TP はグラム陰性のスピロヘータであるため効果は期待できない. 一方, MEPM のようなカルバペネム系抗菌薬は広範囲の

細菌に有効であり、本症例で TP に何らかの効果を示した可能性は否定できない。TP に対する感受性に関するデータは限られるが、Tantalo らは *in vitro* での検討において、カルバペネム系抗菌薬（エルタペネム）が高濃度で TP の増殖を抑制する可能性を報告している²⁰⁾。また、*Enterobacter cloacae* による敗血症と梅毒の混合感染例も報告されている²¹⁾。本症例でも先天梅毒が背景にある一方で、敗血症所見の主因が別の細菌感染であり、MEPM や VCM による治療効果がみられた可能性も考えられる。

本症例では、PPHN を合併し iNO などの治療を要した。先天梅毒と PPHN の合併例は国内外で報告されており、いずれも妊娠中無治療の母体から出生している²²⁾⁻²⁴⁾。Pillay らは、NICU に入院した症候性先天梅毒 50 例のうち 6 例（12%）が PPHN を合併していたと報告している²⁵⁾。また、Aleem らの研究では、先天梅毒児 7 例中 5 例が重篤な症状を呈し、うち 4 例が PPHN を合併していた²⁶⁾。日本でも藤岡らが、5 年間に経験した先天梅毒早産児 3 例全てが PPHN を合併したと報告している²⁷⁾。これらの報告を踏まえ、本症例の PPHN も先天梅毒が誘因である可能性が考えられる。梅毒による PPHN 発症機序は不明な点が多いが、TP が末梢動静脈の炎症を引き起こし、血管内皮細胞や線維芽細胞の増殖により血管壁の肥厚や血管腔の狭窄・閉塞が生じることが知られている²⁸⁾。胎内感染により末梢肺動脈壁に変化が生じ、PPHN 発症に至ったと推測される。

また、本症例では、生後早期から直接ビリルビン上昇を伴う肝機能障害がみられ、3 か月まで遷延した。先天梅毒では肝腫大や肝酵素上昇を伴う肝炎が報告されている。Yang らは、梅毒肝炎を合併した早期先天梅毒児 51 例中 11 例（21.6%）で総ビリルビン上昇を認め、そのうち 9 例で直接ビリルビンも上昇していたと報告している²⁹⁾。梅毒性肝障害の病態は完全には解明されていないが、Ridrujeo らは、肝生検で門脈領域へのリンパ球浸潤、肝細胞壊死、非乾酪性肉芽腫、および肝内胆管炎を確認しており³⁰⁾、TP が門脈系、肝細胞、肝内胆管系を直接傷害することで、直接ビリルビン上昇を伴う肝機能障害を引き起こすと推定される。また、Long らは、先天梅毒に伴う肝機能障害が PCG 治療開始により一時的に悪化し、数週間から数か月間持続すると報告しており³¹⁾、本症例の肝機能障害の遷延はこの経過と一致すると考えられる。

【神経発達予後について】

本症例では、入院期間中に痙攣や麻痺といった神経梅毒を疑う症状を示さず、髄液検査や画像検査でも神経梅毒の診断には至らなかったものの、暦 5 歳時点で軽度の知的障害を認めた。先天梅毒に罹患した新生児のうち約 23–60% が中枢神経感染を示唆する所見を有するとされるが、全体の約 85% では症状

が乏しく、出生後早期に適切な検査が行われない場合、診断が遅れる可能性がある³²⁾。神経梅毒の“gold standard”とされる診断基準はないが、その可能性を評価する方法として、髄液白血球数と蛋白値の測定、および髄液 TP 非特異的検査（RPR や venereal disease research laboratory : VDRL）があり、神経梅毒の 40% は髄液または画像所見の異常で覚知されるとされている⁶⁾。髄液所見について Platou は、全ての乳児において髄液白血球数 5/μL 以上かつ髄液蛋白値 40 mg/dL 以上を神経梅毒とするクライテリアを提唱している³³⁾。本症例では、日齢 5 の髄液検査で髄液中の白血球数と蛋白値は軽度上昇していたが、早産児としても白血球数と蛋白値の上限を超えており、この点からは神経梅毒を合併していた可能性がある。また、本症例と同様に敗血症所見を呈した先天梅毒の中に髄液白血球数や蛋白の上昇や TP 非特異的検査陽性を伴う場合が多く（表 3）、神経梅毒合併のリスクが示唆される。しかし、Michelow らの研究によれば、髄液白血球数上昇（25/μL 以上）や蛋白値上昇（150 mg/dL 以上）の感度はそれぞれ 38%、56% とされている³²⁾。本症例では、髄液 RPR や FTA-ABS IgM は検査していないが、髄液 VDRL や FTA-ABS IgM 陽性の感度もそれぞれ 53% と 47% とされている³²⁾。TP 検出に有用な PCR 検査³⁴⁾ も感度は 65% にとどまり³²⁾、一般的ではない。また、先天梅毒による脳の画像所見として脳室内出血、脳実質の出血や梗塞、脳室周囲白質の虚血性病変、脳萎縮などが報告されているが³⁵⁾、本症例では退院時の頭部 MRI 検査で異常所見を認めなかった。

妊娠中の適切な梅毒治療の有無は神経発達に大きく影響する。Lago らの研究によると、治療を受けた梅毒感染妊婦から出生した新生児では、少なくとも生後 8 か月まで神経発達をフォローアップできた全例が正常発達であったのに対し、無治療群では 13.3% に精神運動発達の遅れがみられた⁷⁾。ただし、本症例のように長期的な神経発達を追跡した報告は乏しい。一方、早産は脳性麻痺や精神運動発達遅滞のリスク因子であることが知られており、Perrini らは、成熟児と比べて在胎 30–33 週で出生した児で 2.1 倍、34–36 週で出生した児でも 1.4 倍多く精神運動発達遅滞がみられると報告している³⁶⁾。また、iNO を要した PPHN 児では、1–5 歳までの観察で 12–47% に何らかの精神運動発達異常が認められると報告されている³⁷⁾⁻³⁹⁾。したがって、本児の知的障害が早産や PPHN、あるいは先天梅毒のいずれに起因するかは不明だが、先天梅毒が悪影響を与えた可能性は否定できない。もし本症例の知的障害が神経梅毒によるものであるとしたら、先天梅毒診療の手引き⁹⁾における 12 か月までの発達のフォローアップでは神経発達障害を見落とす危険性がある

る。

先天梅毒の晩期合併症として感音難聴や実質性角膜炎などが知られている⁹⁾。本症例では、NICU入院中の聴覚スクリーニングは正常であり、眼科検査でも特異的所見を認めなかったが、感音難聴は8–10歳で突然発症しうる⁴⁰⁾。ほか、実質性角膜炎も数年以上経過後に発現する場合が多い⁴⁰⁾。したがって、神経発達予後に加えて、耳鼻科や眼科的な長期フォローアップも重要である。

〈結語〉

妊娠中に無治療であった母体から出生した先天梅毒の早産児について、生後早期の合併症と5歳時点の神経発達予後を報告した。本症例では、急性期に敗血症所見、PPHN、高直接ビリルビン血症を伴う肝機能障害を呈し、これらは先天梅毒による合併症と考えられた。また、軽度知的障害についても先天梅毒の影響を否定できない。梅毒合併妊婦の増加に伴い、無治療または不適切な治療を受けた母体から出生する児が増加している現状を踏まえ、先天梅毒が新生児に短期および長期的な合併症を引き起こす可能性を認識する必要がある。

〈利益相反〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

〈著者役割〉

浅井佑哉、中野玲二は、論文の構想、批判的考察、執筆に関与した。児玉洋平、浅沼賀洋は、論文の構想、批判的考察に関与した。すべての著者が投稿原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 国立感染症研究所: 日本の梅毒症例の動向について (2024 年第 3 四半期: 2024 年 10 月 2 日現在). <https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/syphilis/2024q3/syphilis2024q3.pdf> (最終参照 2024.11.30)。
- 2) Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. *N Engl J Med*. 2024; 390: 242–253.
- 3) 川名敬. 梅毒合併妊婦に対する治療と先天梅毒の現状. 病原微生物検出情報月報. 2023; 44: 195–197.
- 4) Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 5–8.
- 5) Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013; 91: 217–226.
- 6) 「先天梅毒診療の手引き 2023」作成委員会 編. 先天梅毒診療の手引き 2023 (第 2 版). https://www.jspid.jp/wp-content/uploads/2023/11/sentence_baidoku_2.pdf (最終参照 2025.1.21)
- 7) Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013; 40: 85–94.
- 8) 国立感染症研究所. 先天梅毒の臨床像および母親の背景情報に関する研究報告 (2016 年～2017 年). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-iasrd/8437-465d03.html> (最終参照 2025.1.24)。
- 9) Lee T, Bell S, Scimeme J, et al. Congenital Syphilis Masquerading as Leukemia. *AJP Rep*. 2017; 7: e167–e170.
- 10) 村松秀城, 坂口大俊, 渡辺修大, 他. 急性白血病との鑑別を必要とした先天梅毒の 1 例. 日小血会誌. 2008; 22: 126–128.
- 11) 小野貴広, 金澤 建, 池田裕一. 梅毒未診断母体から出生し、急性白血病との鑑別を要した先天梅毒の一例. 昭和学術会誌. 2022; 82: 515–521.
- 12) Stevens MC, Darbyshire PJ, Brown SM. Early congenital syphilis and severe haematological disturbance. *Arch Dis Child*. 1987; 62: 1073–1075.
- 13) 久保田 舞, 赤平百絵, 細川真一, 他. 重症先天梅毒の早産・低出生体重児の 2 例. 日小児会誌. 2014; 118: 1648–1653.
- 14) 金井瑞恵. 実際の症例から読み解く 先天梅毒. 小児科診療. 2019; 82: 757–762.
- 15) 奥村 遼, 小野洋輔, 及川純子, 他. 早発型新生児敗血症で発症した先天梅毒の 1 例. 小児科. 2022; 63: 799–803.
- 16) 森川友樹, 糸島 亮, 小川 亮, 他. 妊娠初期の梅毒血清検査陰性だった先天梅毒の一例. 日周産期・新生児会誌. 2022; 58: 195–199.
- 17) Shah MS, Jain AP, Rathod AN, et al. Congenital syphilis presenting as fulminant early-onset sepsis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2022; 43: 196–197.
- 18) Iskandar W, Permatagalih V, Primadi A, et al. Congenital neurosyphilis presenting as neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries*. 2022; 16: 1113–1117.
- 19) Liu Y, Zhu Y, Wang Y, et al. Differences between congenital-syphilis presenting as sepsis and neonatal sepsis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e17744.
- 20) Tantaló LC, Lieberman NAP, Pérez-Mañá C, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies pallidum: an in-vitro study. *Lancet Microbe*. 2023; 4: e994–1004.
- 21) Bin S, Im S. Congenital Syphilis Coinfection in a Preterm Infant with Early Onset Sepsis due to *Enterobacter cloacae*. *Case Rep Infect Dis*. 2021: 2021: 1334846.
- 22) Spear ML, Parker F, Stefano L. Case report:

- congenital syphilis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Del Med J*. 1991; 63: 223–227.
- 23) Smith J, Schneider JW. Congenital syphilis associated with persistent pulmonary hypertension of the neonate—a clinicopathological case study. *S Afr Med J*. 1995; 85: 1232–1235.
- 24) 横山陽子, 古林真佐美, 井上翔太, 他. 新生児遷延性肺高血圧症を呈した先天梅毒の 1 例. *周産期医*. 2023; 53: 414–417.
- 25) Pillay S, Tooke LJ. Symptomatic congenital syphilis in a tertiary neonatal unit in Cape Town, South Africa: High morbidity and mortality in a preventable disease. *S Afr Med J*. 2019; 109: 652–658.
- 26) Aleem S, Walker LS, Hormik CD, et al. Severe Congenital Syphilis in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Case Series. *Pediatr Infect Dis J*. 2022; 41: 335–339.
- 27) 藤岡澄司, 隅 清彰, 鈴木晶子, 他. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) を合併した先天梅毒の早産児 3 例. *日周産期・新生児会誌*. 2019; 55: 429.
- 28) Liu Z, Zhang X, Xiong S, et al. Endothelial dysfunction of syphilis: Pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024; 38: 1478–1490.
- 29) Yang H, Zhang H, Wang C, et al. An analysis of the clinical features of children with early congenital Syphilis and Syphilitic Hepatitis. *BMC Pediatr*. 2021; 21: 498.
- 30) Ridruejo E, Mordoh A, Herrera F, et al. Case report: severe cholestatic hepatitis as the first symptom of secondary syphilis. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 1401–1404.
- 31) Long WA, Ulshen MH, Lawson EE. Clinical manifestations of congenital syphilitic hepatitis: implications for pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984; 3: 551–555.
- 32) Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1792–1798.
- 33) Platou RV. Treatment of congenital syphilis with penicillin. *Adv Pediatr*. 1949; 4: 39–86.
- 34) Grimpel E, Sanchez PJ, Wendel GD, et al. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 1991; 29: 1711.
- 35) Domínguez-García MG, Sardesai S, Vachon LA. Brain Involvement in Congenital Syphilis: Case Series and Brief Literature Review. *Ann Pediatr Child Health*. 2020; 8: 1189.
- 36) Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr*. 2009; 154: 169–176.
- 37) Rosenberg AA, Kennaugh JM, Moreland SG, et al. Longitudinal followup of a cohort of newborn infants treated with inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1997; 131: 70–75.
- 38) Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with inhaled nitric oxide. *J Pediatr*. 2002; 140: 306–310.
- 39) Atlan L, Berthomieu L, Karsenty C, et al. Neurodevelopmental outcome in children between one and five years after persistent pulmonary hypertension of term and near-term newborns. *Front Pediatr*. 2024; 12: 1450916.
- 40) Arrieta AC. Congenital syphilis: clinical manifestations, evaluation, and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis> (最終参照 2025.1.21).

Case Report

A preterm infant with congenital syphilis born to a mother who was untreated during pregnancy: acute-phase complications and long-term neurodevelopmental outcomes

Department of Neonatology, Shizuoka Children's Hospital
Yuya ASAI, Yohei KODAMA, Norihiro ASANUMA, Reiji NAKANO

Untreated maternal syphilis during pregnancy increases the risk of intrauterine fetal death, stillbirth, neonatal death, and preterm birth. Approximately 15% of infants born to untreated pregnant women develop symptoms or findings of congenital syphilis; however, there are few reports on its diverse complications and long-term neurodevelopmental outcomes. The patient was a female infant born at 33 weeks and 4 days of gestation, with a birth weight of 1,584 g. The infant developed signs of sepsis and persistent pulmonary hypertension of the newborn, requiring intensive care, including antibiotic therapy and inhaled nitric oxide treatment. Born to an untreated mother, the infant was diagnosed with congenital syphilis based on physical and radiological findings and serological tests and was treated with benzylpenicillin potassium at 50,000 units/kg/day for 10 days. Brain MRI and automated auditory brainstem response testing showed no abnormalities. While developmental assessments up to the corrected age of three years revealed no significant delays, an intelligence test at five years of chronological age indicated a mild intellectual disability with an IQ of 78.

This report discusses the acute-phase complications and neurodevelopmental outcomes of this case in relation to congenital syphilis, with a review of the relevant literature.

浜松医科大学小児科学雑誌への投稿方法

以下のファイルをダウンロードして、投稿原稿を作成してください。

<https://www.hamamed-ped.jp/journal/>

- 1) 投稿規定
- 2) 投稿テンプレート
- 3) 投稿時必要書類



投稿論文原稿と投稿時必要書類は浜松医科大学小児科学雑誌編集部にメールで送付してください。

投稿時必要書類については、著者名の自署が必要な欄があるので、自署した上で PDF 化してメールで送付してください（電子署名での提出可）。

※投稿論文の原稿、投稿時必要書類とも、メールで送信できない場合を除き郵送の必要はありません。

原稿送付先

E-mail : Ped_Journal@hama-med.ac.jp

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1

浜松医科大学 小児科学教室内

浜松医科大学小児科学雑誌編集部 宛

発行者

浜松医科大学小児科学雑誌編集部

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1

浜松医科大学 小児科学教室内

電話 : 053-435-2312 / FAX : 053-435-2311

浜松医科大学小児科学雑誌 投稿規程

(2024 年 3 月 1 日改訂, 2024 年 4 月 1 日から実施)

投稿資格

本誌への投稿資格は浜松医科大学小児科およびその関連病院小児科に勤務する医師, あるいは浜松医科大学小児科同窓会会員であることとする。

ただし, 著者が上記に該当しない場合 (医師に限る), または研修医 (医師法第 16 条の 2 第 1 項に規定する臨床研修を受けている医師) の場合, 共著者に浜松医科大学小児科およびその関連病院小児科に勤務する医師, あるいは浜松医科大学小児科同窓会会員を含むときにはこの限りでない。

投稿内容と採否及び著作権の帰属

- 論文の種類は, 依頼総説, 原著総説, 原著 (臨床・基礎研究), 症例報告, その他で, 浜松医科大学小児科学雑誌編集委員会が適切と認めたものとする。
- 投稿論文は本誌のみに発表する学術論文に限り, 国の内外を問わず他雑誌に発表された論文, あるいは発表予定の論文ではないこと。
- ヒトを対象とした研究は「ヘルシンキ宣言 (以後の改訂を含む)」, 国により策定された医学研究に関する最新の法律および指針に, また動物実験は「大学における動物実験の実施に関する基本的な考え方について (日本学術審議会)」およびこれらに準ずる指針の規定を遵守すること。特にヒトを対象とする研究においては, 患者等の匿名性を十分守ったうえで, 論文中に患者 (あるいはその代諾者) からインフォームド・コンセントを得たこと, またはオプトアウトを行ったこと, 所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を得た旨を記載すること。症例報告においても, 個人が特定される可能性が高いと考えられる場合, 患者 (あるいはその代諾者) から書面による同意を得たことを記載する。同意が得られなかった場合は, 所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を得た旨を記載する。保険外診療や適応外使用に関しては, 別途必要に応じて所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を得た旨を記載する。介入研究のみならず観察研究 (後ろ向き研究含む) も所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を必要とする。症例報告において何例からの検討が倫理委員会・治験審査委員会等の承認を必要とするかは所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の基準に準じ, 審査不要の場合はカバーレターにその旨を記載する。
- 論文の採否は, 浜松医科大学小児科学雑誌編集委員会から委嘱された査読者による査読 (ダブル・ブラインド方式) を経たのち, 編集委員会において決定する。査読結果および採否の通知は, 筆頭著者あてに連絡する。また, 編集方針に従って原稿に加筆, 削除, 修正などを求めることがある。
- 投稿論文の著作権は, 浜松医科大学小児科学雑誌編集部に委譲するものとする。

著者資格 (Authorship)

投稿論文の著者は, 全員が以下の著者資格の基準すべてを満たす必要がある。

- 研究の構想またはデザイン, あるいはデータ収集, データ分析または解釈に実質的に貢献した。
- 論文の作成または重要な知的内容について批判的な推敲を行った。
- 出版原稿の最終承認を行った。

- 4) 研究のあらゆる部分について、その正確性または公平性に関する疑義が適切に調査され、解決されることを保証し、研究のすべての側面に対して説明責任を負うことに同意した。

論文の執筆に関わる研究に対して実質的な貢献があったが、著者資格の基準を満たすことができない関係者名については、謝辞として論文の文末に記載すること。

利益相反

論文投稿の際、利益相反 (Conflict of Interest : COI) について所定の様式にて申告すること。利益相反関係の有無は、論文作成要領にしたがって投稿原稿本文中にも明記する。

論文投稿方法

1. 投稿の際には、浜松医科大学小児科ホームページ (<https://www.hamamed-ped.jp/journal/>) より Microsoft Word で作成した「投稿フォーム (テンプレート)」をダウンロードして使用する。
※テンプレートが使用できない場合：ワープロソフトを使用し、用紙は A4 判縦向き横書きで上下左右余白・行間を適宜とり、ページ毎にページ番号と行番号を挿入する。
2. 使用するワープロソフトは Microsoft Word のみとする。フォントは、日本語は MS 明朝、英数字は Times New Roman を用い、10.5 ポイントで作成する。Macintosh で作成する場合、ファイル名の拡張子「.doc」を消さないこと。
3. 「投稿時必要書類」内にある「著者ならびに共著者の同意書」、「他誌への重複投稿をしていないことに関する著者の誓約書」、「著作権に関する届出書」、「利益相反自己申告書」ならびに「投稿論文チェックリスト」を記載する。
4. 「投稿時必要書類」と原稿を浜松医科大学小児科学雑誌編集部にもメールで送付する。査読後の指示による再投稿の際も同様に原稿をメールで送付する。「投稿時必要書類」については、著者名の自署が必要な欄があるので、自署した上で PDF 化してメールで送付する (電子署名での提出可)。

原稿作成要領

1. 原稿構成
 - 1) 論文の 1 頁目には論文種別のほか、表題・所属・著者名 (それぞれ英文も併記、姓名は「Taro YAMAKAWA」のようにローマ字を併記する)、5 つ以内のキーワード、および Corresponding Author の氏名、住所、電話・FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。著者の所属は投稿時のものではなく、論文に関係する仕事をした時のものを記載する。
 - 2) 2 頁目以降に、原著論文の場合は原則として、要旨、緒言、方法、成績 (または結果)、考案 (または考察)、結論、利益相反、著者役割、参考文献 (または引用文献) の順に記載する。症例報告の場合は、要旨、緒言、症例、考案 (または考察)、結論、利益相反、著者役割、参考文献 (または引用文献) の順に記載する。
 - 3) 要旨 (400 字以内) は、それだけで論文の内容がわかるようにまとめる。
 - 4) 論文に関する利益相反 (COI) についての記述を表記する。
(例) 本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。
本研究は、著者が所属する「企業名」の研究費で実施された。
 - 5) 著者役割 (Author Contribution) は、論文における各著者の役割 (貢献) を記載する。

- (例) (著者名) は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。
(著者名) は、症例の診療、論文の執筆と指導を行った。
(著者名) は、症例集積、データ収集に関与した。
(著者名) は、論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

- 6) 英文抄録 (300word 以内) を参考文献 (または引用文献) の後に記載する。英文は英語を母国語とする、もしくは英語が堪能な医師等の校閲を受けること。
 - 7) 統計解析を行った場合は、統計処理法を必ず明記する。ただし、原著以外の論文の記載様式はこの限りではない。
 - 8) 図・表は、投稿原稿の最終ページ (英文抄録の後) にまとめて掲載する。掲載可の場合、図・表の掲載位置は、編集部での校正段階で適宜変更する。
2. 原稿は以下の要領に従って作成すること。
- 1) 原稿は日本語とする。横書きとし、原則として現代仮名遣い、常用漢字を用いる。学術用語は日本医学会医学用語辞典と日本小児科学会用語集に準じて使用し、英語つづりは米国式とする。
 - 2) 論文の長さは特に制限はない。
 - 3) 外国の人名および薬品名は必ず原語を用いる。
 - 4) 数量の単位は km, m, cm, mm, μ , m μ , L, dL, mL (cc でなく), kg, g, mg, γ , mEq/L, mg/dL などを用いること。mm³, cmm などは用いず μ L を用いること。数字は算用数字とする。
 - 5) 略語を使用する場合は、原則として初出時に「日本語 (英語のフルスペル: 省略形)」の形式で記載する。
3. 参考文献 (または引用文献) は以下の要領に従って記載すること。
- 1) 参考文献 (または引用文献) は研究に直接関係するものととどめる。
 - 2) 本文中の引用部位には、右肩上にパーレン付き (例: 小児科学¹⁾²⁾³⁾⁻⁴⁾) で明記し、本文の終わりに本文中に肩付けした引用番号順に配列する。
 - 3) 文献の書き方は次の形式による。
 - ① 雑誌: 著者名. 表題. 雑誌名. 発行年; 巻: 最初ページ-最終ページ.
 - ② 単行本: 著者名. 表題. 編者名. 書籍名 版数. 出版社の所在地名: 出版社, 発行年: 最初ページ-最終ページ.
 - ③ 分担執筆による単行本の分担部分: 著者名. 分担執筆部分の表題. 編集者名. 書名. 版数. 出版社の所在地名: 出版社, 発行年: 分担部分の最初ページ-最終ページ.
 - ④ Web ページ: 著者名 (分かれば). Web ページの題名. 入手先 URL, (参照日付).
 - 4) 本邦の雑誌名は各雑誌により決められている略称を用い、欧文誌は Index Medicus に準ずる。
 - 5) 著者名を記載する場合、著者名は、3 名までは全員を記載する。4 名以上の場合は最初の 3 名を記載し、「他」あるいは外国語文献の場合は「et al」と記載する。

(例)

英文雑誌

- ・ Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. J Pediatr. 2006; 148: 546-548.

- ・ Beltramin AU, Hertzog ME. Sleep and bedtime behavior in preschool-aged children. *Pediatrics*. 1983; 71: 153–158.

英文書籍

- ・ Dorken B, Moller P, Pezzuto A, et al. CDw75. In: Knapp W, Dorken B, Gilks WR, et al, eds. *Perinatal Immunology*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 1989: 109–110.

邦文雑誌

- ・ 菅 秀, 富樫武弘, 細矢光亮, 他. 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) 導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の現状. *病原微生物検出情報 (IASR)*. 2018; 39: 112–113.
- ・ 鎮目和夫. 我国における下垂体疾患の現状. *日内分泌会誌*. 1975; 52: 1141–1151.

邦文書籍

- ・ 山本一哉. 新生児落屑. 山本一哉編. こどものおむつ部によくみる 50 症状 どう診てどう対応するか. 東京: 南山堂, 2005: 38–39.
- ・ 山本一希, 山岸敬幸. チアノーゼ. 五十嵐 隆編. *小児科診療ガイドライン—最新の診療視診—*. 第 4 版. 東京: 総合医学社, 2019: 34–38.

Web ページ

- ・ 公益社団法人日本小児科学会: 日本小児科学会小児死亡登録・検証委員会. 子どもの死に関する我が国の情報収集システムの確立に向けた提言書. <http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php>, (最終参照 2022.11.29).
- ・ IAEA Radiation Protection of Patients (RPOP) 2010. Radiation protection of pregnant women in nuclear medicine. <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/nuclear-medicine/pregnant-women>, (最終参照 2020.6.10).

4. 図・表については以下の要領に従うこと.

- 1) 図・表はカラーも可. 図の場合は原稿に 2 段の表を挿入し, 上段に図, 下段に図の番号とタイトル, 図の説明を, 表の場合は原稿に 3 段の表を挿入し, 上段に表の番号とタイトル, 中段に実際の表, 下段に表およびその説明を記載するような体裁で適宜挿入する. 図表のタイトルは MS ゴシック 10.5 ポイント, 図の説明は MS 明朝 9 ポイントを用いて作成する.
- 2) 既に刊行されている雑誌や著者から図表を引用する場合は, 著作権を有する出版社あるいは学会, 著者などから書面にて了承を得た上, 図表に文献の記載順序に従って出典を明らかにする.
- 3) 患者の顔写真や家系図を使用する際は, 患者 (あるいはその代諾者) に説明の上, 文書で同意を得る. 写真または家系図の説明中には同意を得た旨を明記し, 患者を特定できぬよう工夫する.
- 4) 画像データは仕上がり寸法で解像度 350 pixel/inch を目安に作成する.
- 5) 図表のファイルは tiff, jpg で保存したものを準備する. パワーポイントデータは, 作成されたものと違うバージョンで開いた場合, 文字がずれたり線が消えたりすることがあるので, tiff, jpg に変換する.

校正

論文受理 (accept) 後に編集部で校正を行った初稿を著者に送付するので, 期日までに返送する. 著者校正 (原則 1 回) では, 字句の誤りのみを訂正する. 内容にかかわる変更は, 著者の変更, キーワードの変更などを含め, 一切認めない. また, 組版面積に影響を及ぼすような改変も認めない.

編集委員会が大幅な変更と認定した場合には再査読とする。

掲載の順序

依頼総説，原著総説，原著，症例報告，その他の順とし，同一の種別では投稿日の順とする。

投稿・掲載料

投稿料・掲載料は無料とする。

公開と別刷

雑誌は浜松医科大学学術機関リポジトリにおいて公開され，別刷は当面の間作成しない。

二次出版 (Secondary publication) について

浜松医科大学小児科学雑誌に受理された日本語の掲載論文を英文化して英文雑誌に投稿する場合，著者はあらかじめ英文雑誌が再掲載を容認していることを事前に確認し，浜松医科大学小児科学雑誌編集委員会に所定の申請書と他雑誌へ投稿予定の論文を提出して許可を得ること。

ただし，英文原稿は下記に示す二次出版の条件を満たす必要がある。

1. 英文化された論文は日本語論文のデータならびに解釈を忠実に反映していること。
2. 著者群は原則として同一であること。
3. 英文化された論文のタイトルには，日本語論文の二次出版であることを記載すること (complete republication, complete translation, abridged republication など)。
4. 英文化された論文のタイトルページの脚注 (footnote) に，既に浜松医科大学小児科学雑誌に掲載された日本語論文の英文化であることを記載し本文中に引用すること。

(脚注記載例) This article is based on a study first reported in the Hamamatsu Journal of Pediatrics in Japanese (with full reference).

二次出版が掲載されたら，直ちに編集委員会に掲載論文を提出すること。

二次出版に関する規程に違反した場合は，浜松医科大学小児科学雑誌掲載論文を取り消すものとする。

原稿送付先

E-mail : Ped_Journal@hama-med.ac.jp

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1

浜松医科大学小児科学教室内

浜松医科大学小児科学雑誌編集部宛

編 集 後 記

「浜松医科大学小児科学雑誌」2025 年 第 5 卷 第 1 号を発刊いたしました。本号では、依頼総説 1 編、原著総説 1 編、症例報告 7 編を掲載しております。それぞれが小児科学分野における重要な知見を提供する内容です。ぜひご一読ください。また、論文の査読にご協力いただきました先生方に深く感謝申し上げます。

査読 (peer review) とは、同業の専門家による厳正な審査を指します。査読者 (reviewer / referee) は、掲載可 (accept) か掲載不可 (reject) を判断する重要な役割を担い、投稿論文の行方を左右します。その判断には従うべきルールがあるため、投稿者としては誠実に対応する必要があります。査読コメントの中には、的外れに感じられるものが含まれる場合もあります。しかし、冷静に考え直すと、投稿者の表現が不明瞭であったり、誤解を生む記述があったりした可能性が考えられます。その際には、査読者の意図を汲み取り、内容が明確になるよう修正することが重要です。すべてのコメントに対応するのが査読のルールであり、修正を行わない場合には、控えめかつ合理的な理由を説明する必要があります。査読を通じて、自身が重要だと思ったポイントが他者にも共感されるかどうかを見直す機会が得られます。科学論文においては、独りよがりではない「わかりやすさ」と「客観性」が不可欠です。査読を経てそれらが向上すれば、論文の完成度も高まります。

こうした査読を受ける経験は、初期臨床研修医や専攻医の段階から積み重ねることが望ましいと考えます。学会発表のみならず、論文執筆にも積極的に挑戦し、このプロセスを通じて得た学びは、将来の研究活動や後輩の指導にも必ず役立つでしょう。

浜松医科大学小児科学雑誌編集部
飯嶋 重雄

浜松医科大学小児科学雑誌編集部
編集委員：宮入 烈，福田 冬季子，坂口 公祥，大石 彰，飯嶋 重雄（編集委員長）

浜松医科大学小児科学雑誌 2025 年 第 5 卷 第 1 号
2025 年 3 月 15 日 発行
発行者：浜松医科大学小児科学雑誌編集部（発行責任者：宮入 烈）

浜松医科大学小児科学雑誌編集部
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
浜松医科大学小児科学教室内
メールアドレス：Ped_Journal@hama-med.ac.jp

表紙デザイン：漆畑 伶